Die hepatische Durchblutung bei Hyperthermie Untersuchungen im Überwärmungsbad

Sabine Utsch

Frankfurt am Main 1984

UNIV.
LEIDEN
1881

Aus dem Zentrum der Inneren Medizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main
Abteilung für Physikalisch-Diätetische Therapie
(Leiter: Prof. Dr. med. K. Pirlet)

DIE HEPATISCHE DURCHBLUTUNG BEI HYPERTHERMIE, UNTERSUCHUNGEN IM ÜBERWÄRMUNGSBAD

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
des Fachbereichs Humanmedizin
der Johann Wolfgang Goethe-Universität
Frankfurt am Main

vorgelegt von
Sabine Utsch, geb. Zahn
aus Frankfurt am Main

Frankfurt am Main 1984

Dekan : Prof. Dr. med. H.-J. Müller

Referent : Priv.-Doz. Dr. med. M. Bühring

Korreferent: Prof. Dr. med. W. Röckemann

Tage der mündlichen Prüfung: 11., 15. und 16. Mai 1984

Vorwort

Die vorliegende Dissertation entstand im Rahmen von Untersuchungen über die Wirkungsweise physikalischer Anwendungen am Lehrstuhl für Physikalisch-Diätetische Therapie, Balneologie und Klimatologie in Frankfurt am Main. Meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. med. M. Bühring danke ich für die Überlassung des Themas und seine jederzeitige Bereitschaft zu Gesprächen, die dem Gelingen der Arbeit förderlich waren.

Auch Herrn Prof. Dr. med. W. Röckemann, der das Korreferat übernommen hat, danke ich für die Mühe der Begutachtung meiner Dissertation.

Darüber hinaus haben die vielen Diskussionen mit meinem Ehemann Dr. rer. pol. Jürgen Utsch wertvolle Anregungen gegeben, wofür ich ihm ebenfalls herzlich danke. Auch meinen Eltern war immer am Fortgang der Arbeit sehr gelegen.

Im Mai 1984

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41538120_0006

Inhaltsverzeichnis Seite

1. Abkürzungen 5

2. Einleitung 7

3. Versuchsanordnung 9
3.1. Versuchspersonen 9
3.2. Allgemeine Versuchsbedingungen 11
3.3. Überwärmungsbad 11
3.4. Kontrollversuche bei thermisch indifferenter Immersion 12
3.5. Kontrollversuche im Trockenen 13
3.6. Meßmethoden 14
3.6.1. Temperaturbestimmungen 14
3.6.2. Kreislaufanalyse 14
3.6.3. Indocyaningrünclearance 16
3.6.4. Laborchemische Methoden 18
3.7. Statistische Methoden 18

4. Ergebnisse 21
4.1. Temperatur- und Kreislaufwerte 21
4.1.1. Rektaltemperaturen 21
4.1.2. Mundtemperaturen 24
4.1.3. Pulsfrequenzen 24
4.1.4. Blutdruckwerte 25
4.1.5. Arm-Ohr-Zeiten 25
4.2. Indocyaningrünclearance 36
4.2.1. Mittleres Verhalten der Indocyaningrünclearance bei indifferenter Immersion, Hyperthermie und im Trockenen 36
4.2.2. Vergleich der Indocyaningrünclearance mit dem gleichzeitigen Verhalten von Körpertemperaturen und Pulsfrequenzen 43
4.2.3. Vergleich der Indocyaningrünclearance mit der gleichzeitigen Arm-Ohr-Zeit 47
4.2.4. Verschwindekonstante des Indocyaningrüns 53
4.3. Laborchemische Befunde 54

Seite

5. Diskussion 56

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse 56

5.2. Zur Methode der Hyperthermie in Wasser 57

5.3. Methoden zur Messung der Leberdurchblutung 59

5.4. Zur Methode der Indocyaningrünclearance 60

5.5. Diskussion der Ergebnisse 64

5.5.1. Körpertemperaturen, Pulsfrequenzen und Blutdruckwerte 64

5.5.2. Arm-Ohr-Zeiten 68

5.5.3. Leberdurchblutung 70

5.5.4. Laborchemische Befunde 79

6. Abschließendes Urteil und neue Fragen 83

7. Literaturverzeichnis 85

1. Abkürzungen

AOZ	Arm-Ohr-Zeit
AP	Alkalische Phosphatase
BSP	Bromsulphthalein
°C	Grad Celsius
Chol	Cholesterin im Serum
Ery	Erythrozyten
GGT	Gamma-Glutamyl-Transaminase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
Hb	Hämoglobin
Hk	Hämatokrit
HZV	Herzzeitvolumen
IB	Indifferentes Bad
IB 15	Minute 15 des indifferenten Bades
IB 50	Minute 50 des indifferenten Bades
ICG	Indocyaningrün
K	Verschwindekonstante
Leuko	Leukozyten
nm	Nanometer
PF	Pulsfrequenz
r	Korrelationskoeffizient
RR_{diast}	Diastolischer Blutdruck
RR_{syst}	Systolischer Blutdruck
s	Standardabweichung

sec	Sekunden
$t_{1/2}$	Halbwertszeit
$t_{1/2}^{rel}$	"Relative Halbwertszeit"
T_{Haut}	Hauttemperatur
T_{oral}	Mundtemperatur
T_{rektal}	Rektaltemperatur
T_{Wasser}	Wassertemperatur
TR	Kontrollversuch im Trockenen
TR 15	Minute 15 des Kontrollversuchs im Trockenen
TR 50	Minute 50 des Kontrollversuchs im Trockenen
Trigl	Triglyceride im Serum
U/l	Units pro Liter
Sh.W.	Testgröße für eine Prüfung auf Normalverteilung
ÜB	Überwärmungsbad
ÜB 15	Minute 15 des Überwärmungsbades
ÜB 50	Minute 50 des Überwärmungsbades
Vp	Versuchsperson
Vpn	Versuchspersonen
$\bar{x}$	Arithmetischer Mittelwert

2. Einleitung

1884 haben DASTRE und MORAT (25) eine nach ihnen benannte "Regel" formuliert, nach der bei zunehmender Durchblutung der Haut die körpertiefe Durchblutung sinkt.
Die Meßmethoden waren zur damaligen Zeit sehr einfach: Zum einen wurden plethysmographische Messungen an Armen und Beinen vorgenommen, wodurch Volumenschwankungen festgestellt werden konnten; zum anderen wurde die sogenannte "Partialwägung" angewendet. Hierbei lagerte man die Versuchsperson auf mehrere Waagen und erhielt relative Werte für die Volumenverschiebungen zwischen den einzelnen Körperregionen (71).

Inzwischen wurde die Dastre-Morat'sche Regel vielfach bestätigt. Häufig benutzte Meßtechniken für die intestinale Durchblutung sind:

- Clearancemethoden nach dem Fick'schen Prinzip mit einer konstanten Infusion einer Indikatorsubstanz (11, 21, 57, 106, 113).
- Bestimmung der Clearance nach einer einzelnen Injektion einer Indikatorsubstanz (17, 24, 76, 95).
- Auswaschverfahren eines inerten radioaktiven Gases, dessen Abnahme in der Leber nach einer Injektion mittels eines externen Zählers (z.B. Gammakamera) bestimmt wird (8, 49, 86).
- Radioaktive Anreicherung im Organ in Abhängigkeit von der Durchblutung mittels radioaktiv markierter Mikrosphären und anschließender Organexstirpation (43, 97).
- Clearance der para-amino-Hippursäure (PAH) (18, 79).

Dabei fällt auf, daß bisher fast sämtliche Kreislaufuntersuchungen an Abdominalorganen im trockenen Milieu durchgeführt worden sind, z.B. in der Klimakammer (83, 104), in der Sauna (69), mit lokaler Wärmeapplikation (26, 27)

UNIV. LEIDEN

oder mit speziellen wasserdurchströmten Anzügen (55, 90, 91).
Mit Überwärmungen in Wasser haben bisher als einzige PABST et al. (76) experimentiert. (Näheres in der Diskussion.)

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit der Fragestellung, wie sich die Leberdurchblutung zu bestimmten Untersuchungsbedingungen während eines standardisierten Überwärmungsbades verhält. Bei gesunden jugendlichen Versuchspersonen wird die Indocyaningrünclearance bei subaqualer Immersion bestimmt. Es soll festgestellt werden, ob der gleichzeitige hydrostatische Druck die hepatische Durchblutung zusätzlich beeinflußt.

3. Versuchsanordnung

3.1. Versuchspersonen

Als Versuchspersonen dienten 12 gesunde junge Männer mit einem Durchschnittsalter von 23,2 Jahren. Einzelheiten zu anthropometrischen, physiologischen und klinischen Meßdaten werden in Tabelle 1 aufgeführt.

Bei einer internistischen orientierenden körperlichen Untersuchung wurden keine pathologischen Befunde erhoben. Keine der Vpn gab in der Vorgeschichte eine Lebererkrankung an.
Zu Beginn untersuchten wir an laborchemischen Daten über die Tabelle 1 hinausgehend Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin, Albumin, Gesamtprotein, Eisen, Calcium und Elektrolyte im Serum, Blutzucker nüchtern, rotes und weißes Blutbild und die Elektrophorese.
Dabei lag Vp Bo mit einem Kalium im Serum von 3,6 (Normwert 3,8 - 5,2 mmol/l) außerhalb der statistischen Norm des Zentrallabors im Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main. In der Elektrophorese von Vp Re war das β-Globulin auf 0,57 g/100 ml erniedrigt (Normwert 0,74 - 1,09 g/100 ml).

An regelmäßiger Medikation gab Vp De an, seit 3 Wochen das Vitaminpräparat Multibionta® einzunehmen. Vp Rö hatte bis 8 Tage vor der ersten Untersuchung Phosphomycin® eingenommen.

Vp	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)	PF (min^{-1})	RR (mmHg)	$t_{1/2}$ (min)	AOZ (sec)	GOT (U/l)	GPT (U/l)	AP (U/l)	GGT (U/l)	Chol (mg/100ml)	Trigl (mg/100ml)	Abstd (Tage)	Rand
Sö	22	182	90	63	130/90	3,06	10,6	12	8	100	8	178	71	4	a
We	23	173	75	56	125/70	2,62	12,4	9	11	91	10	200	74	3	b
Kü	26	172	66	58	130/90	3,08	14,2	10	11	72	5	220	72	11	b
Bo	22	176	70	72	150/90	2,63	11,8	10	8	69	5	234	75	2	b
Gö	26	187	74	80	110/90	2,94	13,6	6	9	99	12	211	51	2	b
Bl	19	180	82	80	150/90	2,95	13,6	19	24	80	20	263	237	2	a
De	23	183	71	74	120/80	3,06	9,8	11	13	108	10	300	64	6	a
Rö	19	179	83	64	145/85	2,55	10,8	11	20	124	14	162	128	5	b
Fr	27	175	80	54	140/80	3,04	13,1	10	12	88	5	149	47	3	a
Ma	18	179	84	84	135/90	2,63	10,1	13	22	108	11	229	130	5	b
Ra	27	188	80	70	130/100	3,30	14,8	9	7	100	6	140	93	2	a
Re	26	194	79	80	135/80	3,17	10,2	8	13	133	13	161	102	4	a

Tab. 1: Anthropometrische, kreislaufphysiologische und laborchemische Beschreibung der Versuchspersonen. Der Blutdruck (RR) und die Pulsfrequenz (PF) wurden in der Vorruhe des für jede Vp zweiten Bades gemessen. Die Halbwertszeit für Indocyaningrün ($t_{1/2}$) und die Arm-Ohr-Zeit (AOZ) wurden in der 15. Minute des indifferenten Bades bestimmt. Die Spalte "Abstd" gibt die Anzahl der untersuchungsfreien Tage zwischen den beiden Badeterminen an; in der Spalte zur Randomisierung (Rand) wurden Vpn mit a zuerst überwärmt, mit b zuerst bei indifferenter Wassertemperatur untersucht.

3.2. Allgemeine Versuchsbedingungen

Die Versuchspersonen wurden sorgfältig über die wissenschaftliche Fragestellung und das experimentelle Vorgehen informiert.
Die Untersuchungen wurden in den Monaten Juni bis August 1980 durchgeführt. Der Versuchsbeginn war in einer Gruppe um 8 Uhr, in der anderen um 10 Uhr. Dabei wurde streng darauf geachtet, daß für jede einzelne Vp an den verschiedenen Untersuchungstagen der gleiche Untersuchungszeitraum eingehalten wurde.
In einem zeitlichen Abstand von mindestens zwei Tagen wurde einmal bei indifferenter Wassertemperatur und einmal während eines Überwärmungsbades untersucht; die Reihenfolge dieser Bäder war randomisiert (siehe Spalten "Rand" und "Abstd" in Tabelle 1).

Bei 4 dieser Vpn wurden die gleichen Untersuchungen auch noch einmal auf einer Liege wiederholt.

Die Vpn waren nüchtern; die letzte Nahrungsaufnahme lag mindestens 12 Stunden zurück.
Die unter 3.6. beschriebenen Vorbereitungen erfolgten auf einer Hebebühne über der später benutzten Wanne und dauerten etwa 20 Minuten. Auf dieser Bühne liegend wurden die Vpn nach einer Vorruhe von insgesamt mindestens 30 Minuten in das Badewasser abgesenkt.

3.3. Überwärmungsbad

Wir benutzten eine speziell konstruierte Wanne mit einer individuell anpaßbaren Rückenlehne und Fußstütze. Die Position der Vpn war eine halb sitzende. Der Wasserspiegel reichte bis über die Schultern; die Wassersäule über dem 5. Intercostalraum in Höhe der Mamillarlinie betrug 5 bis 7 Zentimeter.

Beide Arme schwammen auf Luftreifen, so daß sich die regio cubitalis mit Rücksicht auf die Verweilkatheter beidseits knapp über der Wasseroberfläche befand.

Die Regulierung der Wassertemperatur erfolgte durch Zulauf heißen bzw. kalten Wassers aus 5 Auslaßdüsen auf einer Längsseite der Wanne. Die Wassertemperatur wurde zusammen mit der Rektal- und Mundtemperatur kontinuierlich registriert. Zur Einstellung der Wassertemperatur siehe Abbildung 1:

- Anfängliche Wassertemperatur von durchschnittlich 39° C.
- Rascher Anstieg bis auf 3° C über die individuelle Rektaltemperatur der Minute 0. Dieser Wert wurde spätestens nach 3 Minuten erreicht.
- Am Ende der 40. Bademinute Abkühlen des Badewassers bis 1° C unter die aktuelle individuelle Rektaltemperatur innerhalb von maximal 4 Minuten.
- Beibehalten dieser Temperatur bis zur Beendigung des Bades nach insgesamt 70 Minuten.

3.4. Kontrollversuche bei thermisch indifferenter Immersion

Unter den gleichen experimentellen Bedingungen wie im Überwärmungsbad wurden Kontrollbäder bei indifferenter Wassertemperatur durchgeführt. Die Wassertemperatur wurde in diesem Fall auf 1° C unter die individuelle Mundtemperatur der Minute 0 eingestellt. Dies bedeutete eine durchschnittliche Wassertemperatur von 35,8° C. Wir führten alle Untersuchungen, die wir während des Überwärmungsbades durchgeführt hatten, zu genau den gleichen Zeitpunkten des Bades aus.

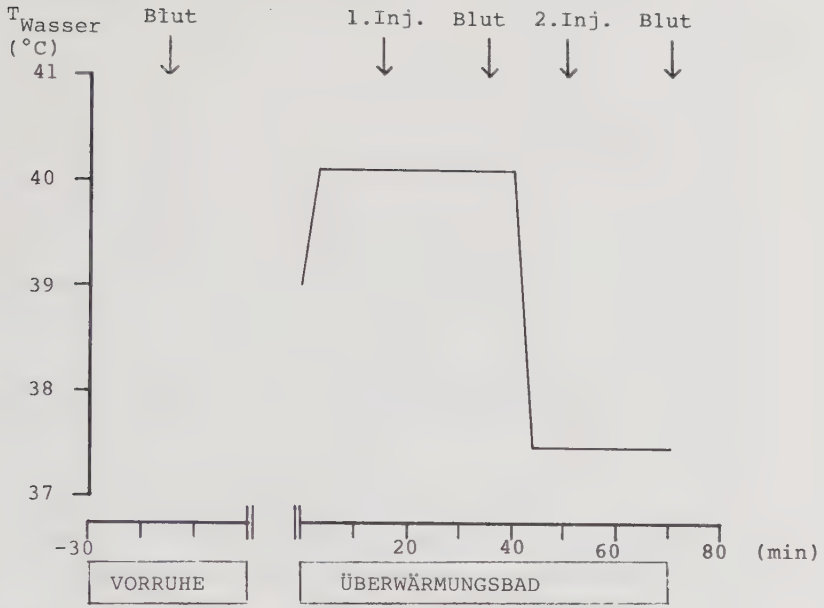

Abb. 1: Zur Versuchsanordnung des Überwärmungsbades. Wassertemperatur während der Hyperthermie, Zeitpunkte der Indocyaningrüninjektion (Inj.) und Blutentnahmen (Blut) für weitere laborchemische Analysen. Einzelheiten im Text.

3.5. Kontrollversuche im Trockenen

Die Versuchspersonen Sö, We, Gö und De (Tab. 1) wurden zusätzlich noch außerhalb des Wassers untersucht. Sie lagen auf einer Untersuchungsliege mit einem um etwa 40° abgewinkelten Kopfteil und waren bekleidet. Jeweils den individuellen Bedürfnissen entsprechend wurden sie leicht zugedeckt. Die Raumtemperatur betrug 20 bis 22° C.

In einem gleichen zeitlichen Abstand wie während der Badeversuche wurde die ICG-Clearance, die Arm-Ohr-Zeit, Blutdruck, Pulsfrequenz und das Blutbild bestimmt. Von der Messung

der Körpertemperaturen und Leberfermente sahen wir dieses Mal ab.

3.6. Meßmethoden

3.6.1. Temperaturbestimmungen

Wir applizierten einen Temperaturfühler zur Bestimmung der Rektaltemperatur aus einer Höhe von 10 cm zentral des Schließmuskels. In dieser Position wurde er mit Hilfe einer aufgeklebten Korkolive, die zentral des Schließmuskels eingeführt wurde, fixiert.
Zur Messung der Mundtemperatur legten wir einen Temperaturfühler in die regio sublingualis in Höhe des ersten Molarzahnes.

Die Temperaturen wurden kontinuierlich mit einer Monitoranlage der Firma Hellige/Freiburg (Typ 236 013 04) und speziellen Meßfühlern (Typen 217 101 01 und 217 085 01) registriert.
Über den Mehrkanalschreiber Multi Pen Rikadenki Typ KA-61 wurden die Daten aufgezeichnet und minütlich ausgewertet.

3.6.2. Kreislaufanalyse

Die Pulsfrequenz wurde kontinuierlich registriert. Wir benutzten dazu das EKG-Gerät Multiscriptor EK 26, Firma Hellige/Freiburg. Aus den Einzelimpulsen wurde eine mittlere Pulsfrequenz elektronisch errechnet und aufgezeichnet (Frequenzmesser 2/8 Nr. 236 011 01, Firma Hellige/Freiburg). Die Auswertung erfolgte von uns minütlich.

Die Messung des Blutdruckes erfolgte auskultatorisch nach Riva-Rocci. Dazu legten wir eine Blutdruckmanschette am rechten Oberarm etwa 10 bis 15 cm oberhalb der Herzbasis an.

Gleichzeitig mit der Bestimmung der ICG-Clearance versuchten wir, auch noch ein relatives Maß für das Strom-Zeit-Volumen zu gewinnen; wir bestimmten die Fließzeit des Farbstoffes von der Injektionsstelle (einer rechten v. cubiti) bis zur linken Ohrmuschel. Diese Zeitspanne wird nach KLEMPT und BENDER (61) Arm-Ohr-Zeit (AOZ) genannt.
Die Ohrmuschel wurde beidseits mit der hyperämisierenden Salbe Finalgon® eingerieben, hierauf wurde das Densitometer IVH 32/3 der Firma Schwarzer GmbH/München befestigt.

Die Injektion des ICG erfolgte derartig, daß zuerst ein arterieller Stau am Oberarm mit einem Druck von 30 mmHg über dem systolischen Blutdruck für eine Minute erfolgte. Dann plötzliches Ablassen dieses Staudruckes und bolusartige Injektion (3 bis 4 Sekunden) des Indocyaningrüns, sobald der Staudruck 10 mmHg unterschritten hatte. Bei dieser Injektionstechnik erhielten wir regelmäßig sehr deutliche Anstiege der Farbstoffkonzentration (Abbildung 2), so daß die AOZ zuverlässig ausgemessen werden konnte.

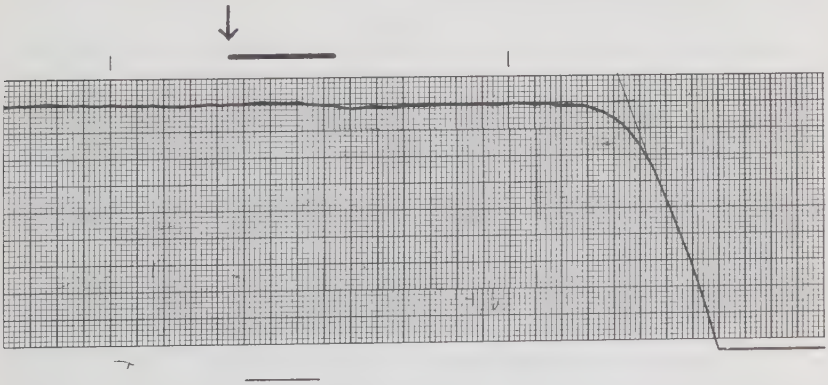

Abb. 2: Bestimmung der Arm-Ohr-Zeit. Es wird die Zeitspanne zwischen dem Injektionsbeginn (↓) und dem Konzentrationsanstieg (rechter Teil der densitometrischen Messung) bestimmt. Beispiel einer typischen Registrierung. Papierlaufgeschwindigkeit 1 cm/sec.

3.6.3. Indocyaningrünclearance

Zur Technik der Indocyaningrünclearance findet sich ausführliche Literatur (17, 19, 24, 51, 52, 57, 66, 67).
ICG wird fast ausschließlich von der Leber dem Blut entzogen. Das Ausmaß der hepatischen Absorption ist mit der Leberdurchblutung korreliert. Das Prinzip der ICG-Clearance beruht nun darauf, daß der Farbstoff intravenös injiziert wird; aus anschließenden Konzentrationsmessungen wird die Halbwertszeit $t_{1/2}$ und die Verschwindekonstante K errechnet. Diese Größen sind ein Maß für die Leberdurchblutung.

Wir verwendeten das Präparat Cardio-Green® der Firma Hynson, Westcott & Dunning Inc., Import und Alleinvertrieb für Deutschland Firma Paesel/Frankfurt.
Pro Injektion wurden 0,25 mg ICG pro kg Körpergewicht appliziert. Bei einer Verdünnung von 2,5 mg pro ml Flüssigkeit erreichten wir damit ein Volumen von 6,6 bis 9 ml.

Die Untersuchung fand jeweils ab der 15. und 50. Bademinute statt (Abbildung 1 und 3).
Für die Injektion des ICG legten wir einen intravenösen Verweilkatheter Butterfly mit der Stärke 1,1 in eine rechte v. cubiti. Aus einem gleichen Verweilkatheter in einer linken v. cubiti gewannen wir Blut für die photometrischen und chemischen Analysen.
Die Venenpunktion erfolgte jeweils nach einer kutanen Lokalanästhesie mit Novocain®.
Am Ende der 2., 4., 6., 8., 11. und 15. Minute nach der Injektion wurden je 5 ml Blut aus der kontralateralen Cubitalvene entnommen. Dabei gingen wir so vor, daß wir kurz vor Ablauf der zweiminütigen Abschnitte aus dem Verweilkatheter ein wenig Blut aspirierten, das verworfen wurde. Ab den vollendeten Zweiminutenabschnitten (bzw. Drei- und Vierminutenabschnitten) wurde über einen Zeitraum von 10 bis 15 Sekunden die Blutprobe entnommen. Die Vene wurde hierbei nicht gestaut. In Einzelfällen konnte

das venöse Blut nur unter Schwierigkeiten gewonnen werden. Die dadurch verlängerte Entnahmezeit wurde bei der späteren rechnerischen Verarbeitung berücksichtigt.
Zwischen den Blutentnahmen wurde der Venenkatheter mit einer kontinuierlich laufenden physiologischen Kochsalzlösung gespült; die Gesamtmenge betrug an einem Untersuchungstag maximal 200 ml.

Die Auswertung erfolgte durch photometrische Messung der Extinktion des Serums bei 805 nm. Daraus wurde die Halbwertszeit errechnet. Wir gingen so vor, daß wir die Seren der 2-, 4-, 6- und 8-Minutenproben gegen das Serum einer unmittelbar vor der Injektion aus dem kontralateralen (linken) Arm entnommenen Blutprobe in einem Beckmann DU-2 Spektralphotometer bei 805 nm gemessen haben und so den Extinktionswert erhielten.

Zwischen den Entnahmezeiten (Abszisse) und den Logarithmen der Extinktionswerte (Ordinate) wurde die Regressionsgerade bestimmt. Aus dieser ließ sich die hypothetische Extinktion für den Zeitpunkt 0 errechnen. Der Zeitpunkt, zu dem die Extinktion noch die Hälfte dieses Wertes beträgt, wird als die Halbwertszeit $t_{1/2}$ bezeichnet.

Die Verschwindekonstante K errechnen wir nach der Formel $K = \frac{0{,}693}{t_{1/2}} = \frac{\log_e 2}{t_{1/2}}$ (78, 110). Dies entspricht dem Anteil des insgesamt injizierten Farbstoffes, der aus dem Plasma in einer Minute eliminiert wird, bzw. der Plasmafraktion, die in einer Minute vollständig den Farbstoff entzogen bekommt (89). Hieraus berechnen wir die prozentualen Änderungen der Leberdurchblutung.

3.6.4. Laborchemische Methoden

Die Bestimmung von Harnsäure, Harnstoff, Kreatinin, Bilirubin, Albumin, Gesamtprotein, Eisen, Calcium, Elektrolyte und Glukose im Plasma erfolgte mit einem Autoanalyser Technicon SMA 12/60 (sog. Vielfachanalyse im Zentrallabor des Klinikums der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt).
Die Triglyceride und das Cholesterin im Serum wurden mit dem Flowsystem Technicon AA II bestimmt.
Die Leberenzyme wurden in Eppendorf-Enzymautomaten, das Blutbild in einem Coulter-Counter Modell S (Coulter Electronics/Dunstable Beds) bestimmt.

3.7. Statistische Methoden

Das wissenschaftliche Interesse unserer Untersuchung gilt der plasmatischen Halbwertszeit von ICG nach einer einmaligen Injektion. Von dieser schließen wir auf die gesamte Leberdurchblutung (v. portae und a. hepatica).
Die Dimension für $t_{1/2}$ sind Minuten.

Wir vergleichen die Meßwerte bei 12 Vpn unter je einer einmaligen Hyperthermie in Wasser und unter den Bedingungen eines indifferenten Bades. Es interessiert, ob sich die Meßwerte des ÜB von denen des IB signifikant unterscheiden. Innerhalb der Versuchsreihe ÜB interessiert gleichzeitig das Verhalten von $t_{1/2}$ unter zwei verschiedenen thermischen Bedingungen (Abb. 1: 1. und 2. Inj.). Bei der Versuchsreihe IB prüfen wir gleichzeitig, ob eventuelle Unterschiede von $t_{1/2}$ zwischen der Untersuchung der 15. und der 50. Bademinute auch durch die erstmalige Belastung mit ICG oder durch die Verweildauer im Wasser beeinflußt sein kann.

Der Vergleich der ersten ICG-Bestimmung in der 15. Minute des IB (IB 15) mit der in der 50. Minute (IB 50) dient also dazu, eventuelle Unterschiede zwischen ÜB 15 und ÜB 50 zu beurteilen.
Es werden also zwei Fragestellungen in einer Meßreihe untersucht. In einem sehr strengen Sinne wäre damit der Einwand einer bivariaten Untersuchung zu erheben. Jedoch halten wir diesen Einwand unter den vorliegenden Verhältnissen nicht für relevant.

Die übrigen Meßwerte (Körpertemperaturen, Kreislaufmessungen, Blutbild) wurden in unserem Arbeitskreis bei Hyperthermie in Wasser bereits mehrfach untersucht (1, 4, 10, 56, 70, 100, 101). Die erneute Bestimmung dient vor allem dazu, die eigene thermische Belastung mit früheren Experimenten zu vergleichen.
Die Bestimmungen der Leberfermente besitzen für die Aussage der Arbeit kein Gewicht.

Für die grafischen Darstellungen bildeten wir die arithmetischen Mittelwerte. Die Varianz sowie den Korrelationskoeffizienten berechneten wir nach den üblichen Verfahren (35). Die Bestimmung der Irrtumswahrscheinlichkeit erfolgte ebenfalls aus den GEIGY-Tabellen. Für n = 12 entsprechend 10 Freiheitsgraden geben wir einen Ausschnitt aus dieser wieder:

2α	0,1	0,05	0,01	0,001
10	0,4973	0,5760	0,7079	0,8233

Mit Hilfe dieser Tafel konnten wir ohne Rechnung prüfen, ob sich ein Korrelationskoeffizient signifikant von Null unterscheidet.

In den Abbildungen markieren die Klammern den Bereich des mittleren Fehlers ($\pm\ s/\sqrt{n}$).

Für die statistische Überprüfung der uns wichtigen Ergebnisse stellen wir das Verhalten der Einzelverläufe dar. Darüber hinaus prüfen wir die Ergebnisse mit dem verbundenen t-Test (35). Wir konnten uns zu diesem Verfahren entschließen, nachdem wir für die Meßwerte von je 12 Vpn jeweils eine normale Verteilung nachgewiesen hatten nach dem Verfahren von SHAPIRO und WILK (94). Dabei ist der kritische Wert mit der Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 0{,}01$ 0,805, mit $\alpha = 0{,}05$ ist er 0,859 .

In den tabellarischen Darstellungen der laborchemischen Befunde haben wir die Testgröße des verbundenen t-Testes aufgeführt. Über die Bedenken gegen eine statistische Interpretation dieser Größe unter den vorliegenden Bedingungen sind wir uns bewußt. Aus diesem Grunde verzichten wir in diesem Fall darauf, aus dem t-Wert auf eine Irrtumswahrscheinlichkeit zu schließen.

4. Ergebnisse

4.1. Temperatur- und Kreislaufwerte

Abbildung 3 demonstriert das Verhalten der Körpertemperaturen, der Pulsfrequenzen, der Blutdruckwerte und der Arm-Ohr-Zeiten bei hyperthermer und indifferenter Immersion. Genaue Meßwerte sind in Tabelle 2 aufgeführt.

4.1.1. Rektaltemperaturen

Die mittlere Rektaltemperatur betrug in der Vorruhe des ÜB 37,13° C . Sie fiel beim Eintauchen in das warme Wasser bei 7 Vpn ab, so daß in der zweiten Minute T_{rektal} im Mittel 37,07° C betrug. Als mittlere Wassertemperatur kamen wir dadurch auf 40,1° C (siehe Abbildung 1 und Pkt. 3.3. Überwärmungsbad).
Bis zur 40. Bademinute stieg T_{rektal} auf durchschnittlich 38,5° C an, und somit stellten wir T_{Wasser} von der 41. Minute bis zum Badeende auf durchschnittlich 37,5° C ein (siehe 3.3. Überwärmungsbad). Bis zur 50. Bademinute stieg T_{rektal} noch weiter bis auf 38,68° C an. Der maximale Anstieg betrug also 1,61° C .

Im IB fand sich innerhalb der ersten Bademinuten eine Abnahme von T_{rektal} um durchschnittlich 0,06° C (maximal -0,21° C gegenüber der Vorruhe; bei einer Vp Anstieg um 0,06° C). Im weiteren Verlauf erfolgte eine weitere mittlere Abnahme um 0,05° C; die extremsten Abweichungen betrugen -0,28° C und +0,15° C .

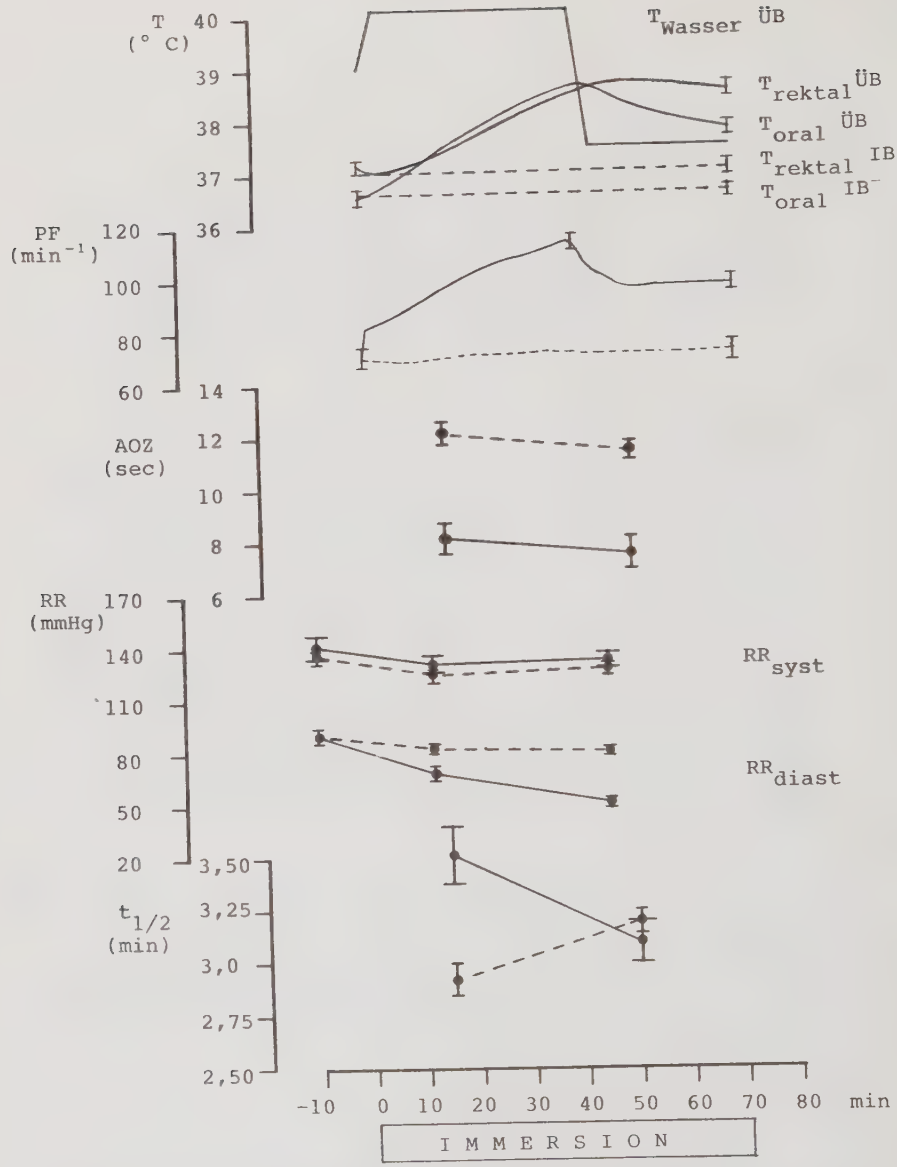

Abb. 3: Wassertemperatur (T_{Wasser}), Rektaltemperatur (T_{rektal}), Mundtemperatur (T_{oral}), Pulsfrequenz (PF), systolischer (RR_{syst}) und diastolischer Blutdruck (RR_{diast}), Arm-Ohr-Zeit (AOZ) und Halbwertszeit von Indocyaningrün ($t_{1/2}$) bei Hyperthermie (●——●) und indifferenter Immersion (●----●).

	Überwärmungsbad			Indifferentes Bad		
	min	$\bar{x}$	s	min	$\bar{x}$	s
T_{oral} (°C)	0	36,57	0,36	0	36,65	0,33
	42	38,66	0,37	5	36,60	0,37
	70	37,84	0,42	70	36,59	0,60
T_{rektal} (°C)	0	37,13	0,19	0	37,19	0,25
	50	38,68	0,27	5	37,13	0,23
	70	38,54	0,25	70	37,08	0,20
PF (min^{-1})	0	70,2	9,52	0	68,4	9,38
	40	112,8	10,64	5	69,3	11,06
	70	96,9	8,36	70	72,3	11,14
RR_{syst} (mmHg)	-10	141	21,0	-10	139	14,2
	12	129	18,2	12	125	11,6
	45	133	13,2	45	128	12,3
RR_{diast} (mmHg)	-10	90	12,7	-10	90	10,0
	12	68	10,6	12	82	6,5
	45	52	4,6	45	81	8,6
AOZ (sec)	15	8,1	1,1	15	12,2	1,7
	50	7,5	0,9	50	11,5	1,9
$t_{1/2}$ (min)	15	3,518	0,483	15	2,920	0,248
	50	3,100	0,402	50	3,202	0,208

Tab. 2: Meßwerte zu Abbildung 3.
Mundtemperatur (T_{oral}), Rektaltemperatur (T_{rektal}) und Pulsfrequenz (PF) zu den Zeiten der maximalen mittleren Abweichung. Der systolische (RR_{syst}) und diastolische (RR_{diast}) Blutdruck, die Arm-Ohr-Zeit (AOZ) und die Halbwertszeit für Indocyaningrün ($t_{1/2}$) wurden nach einem festen zeitlichen Schema bestimmt. Es werden die arithmetischen Mittelwerte ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (s) der Meßdaten für Hyperthermie und indifferente Immersion angegeben.

4.1.2. Mundtemperaturen

Die Mundtemperatur zeigt im ÜB einen mittleren maximalen Anstieg um 2,09° C bis zur 42. Minute. Im zeitlichen Ablauf des Bades zeigt sie eine engere Korrelation zu T_{Wasser} als wir dieses für T_{rektal} beobachten können.

In der Vorruhe des IB erhielten wir eine mittlere T_{oral} von 36,65° C. Beim Eintauchen in das Badewasser sank sie bei 7 Vpn leicht ab, bei Vp Gö stieg sie um 0,1° C; bei den übrigen Vpn blieb sie konstant.
Der in der 5. Bademinute erreichte Mittelwert von 36,6° C veränderte sich im Verlauf des IB nicht mehr.

Durch ein Versehen wurde bei Vp Kü T_{Wasser} um 1° C zu hoch eingestellt, jedoch ohne daß sich dessen T_{oral} während des Bades veränderte. Allerdings erhalten wir dadurch eine höhere durchschnittliche Wassertemperatur, nämlich 35,8° C.

4.1.3. Pulsfrequenzen

Im ÜB steigt die Pulsfrequenz schon in der ersten Minute nach Badebeginn um durchschnittlich 10 Schläge pro Minute im Vergleich zur Vorruhe. Bis zur 40. Minute nimmt sie kontinuierlich zu bis auf 112,8/min. Beim Abkühlen des Badewassers sinkt sie sofort ab. In der 50. Minute wird ein Wert von im Mittel 96/min erreicht, der in etwa bis zum Ende des Bades konstant bleibt.
Es ist erkennbar, daß sich die PF am deutlichsten an den Verlauf der Wassertemperaturen anlehnt.

Während des IB ändert sich die PF kaum. Auch hier findet sich jedoch ein Anstieg am Badebeginn um durchschnittlich 4 Schläge pro Minute.

4.1.4. Blutdruckwerte

Der systolische Blutdruck betrug in der Vorruhe des ÜB im Mittel 141 mmHg und während der Vorruhe des IB 139 mmHg. (Die Varianzen werden in Tabelle 2 aufgeführt.)
Wenn wir die Blutdruckwerte des für jede Vp ersten Badeversuches analysieren, erhalten wir für RR_{syst} im Mittel 143,3 mmHg, dagegen liegt der Mittelwert des für jede Vp zweiten Untersuchungstermins bei 135,8 mmHg in der Vorruhe. Wahrscheinlich drückt sich in diesem Ergebnis eine gewisse emotionale Belastung aus.

Während des ÜB nahm RR_{syst} bis zur 12. Minute ab auf 129 mmHg und lag in der 45. Minute bei durchschnittlich 133 mmHg.
Für das IB verhält sich RR_{syst} in ähnlicher Weise.

Der diastolische Blutdruck fiel während des ÜB von dem Vorruhewert von durchschnittlich 90 mmHg auf 68 mmHg in der 12. Minute und bis zur 45. Minute weiter auf 52 mmHg ab.
Während des IB blieb RR_{diast} relativ konstant bei einem mittleren Wert von 82 bzw. 81 mmHg.

4.1.5. Arm-Ohr-Zeiten

Das Verhalten der AOZ haben wir in den Abbildungen 4 bis 7 eingehend analysiert.
In Abbildung 4 und 5 zeigen wir das Verhalten der AOZ im zeitlichen Ablauf des IB und ÜB. Im ÜB nimmt AOZ bei 10 von 12 Vpn ab, zwei Mal ändert sich AOZ nicht. Die mittlere Abnahme beträgt 7,4 %. Während des IB verhält sich AOZ dagegen weniger einheitlich. Im Mittel tritt jedoch auch hier eine geringe Abnahme auf.

Die genauen Meßwerte sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Vp	AOZ IB 15	AOZ IB 50	AOZ ÜB 15	AOZ ÜB 50	AOZ TR 15	AOZ TR 50
Sö	10,6	10,3	7,8	7,8	11,8	10,7
We	12,4	11,4	10,8	9,0	11,5	11,3
Kü	14,2	16,5	8,6	7,6		
Bo	11,8	10,1	7,5	7,0		
Gö	13,6	11,2	8,7	8,1	12,8	12,7
Bl	13,6	11,8	7,4	6,7		
De	9,8	10,9	8,8	8,2	10,8	10,8
Rö	10,8	11,8	7,9	6,8		
Fr	13,1	10,3	6,5	6,5		
Ma	10,1	9,6	7,0	6,0		
Ra	14,8	13,5	8,3	8,1		
Re	10,2	9,6	8,0	7,6		
$\bar{x}$	12,1	11,4	8,1	7,5	11,7	11,4
s	1,8	2,0	1,1	0,9	0,8	0,9
Sh.W.	0,918	0,814	0,919	0,970		

Tab. 3: Arm-Ohr-Zeiten (AOZ) in sec nach der Injektion von Indocyaningrün in der 15. (IB 15) und 50. (IB 50) Minute des indifferenten Bades, der 15. (ÜB 15) und 50. (ÜB 50) Minute des Überwärmungsbades und der 15. (TR 15) und 50. (TR 50) Minute der Versuche im Trockenen. Zusätzlich wird die Testgröße auf Normalverteilung (Sh.W., siehe 3.7.), der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (s) aufführt.

In diese Tabelle haben wir gleichzeitig die Testgröße für eine Prüfung auf Normalverteilung (Sh.W.) nach SHAPIRO und WILK (94) eingetragen; nach den vorliegenden Ergebnissen sind wir berechtigt, die individuellen Meßergebnisse mit dem verbundenen t-Test statistisch zu bearbeiten (vgl. 3.7).

Der t-Wert beträgt für den Verlauf des IB 1,5232 (Abb. 4) und für den des ÜB 4,4345 (Abb. 5). Die Abnahme der AOZ während des ÜB ist damit hoch signifikant ($2p<0,005$). Die Veränderung während des IB hat dagegen eine Irrtumswahrscheinlichkeit von über 10% ($2p>0,1$).

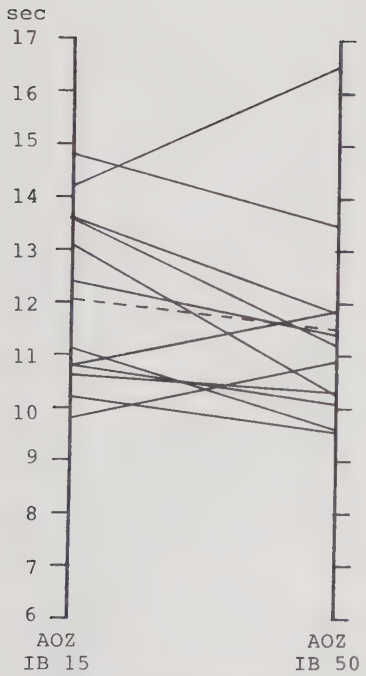

Abbildung 4

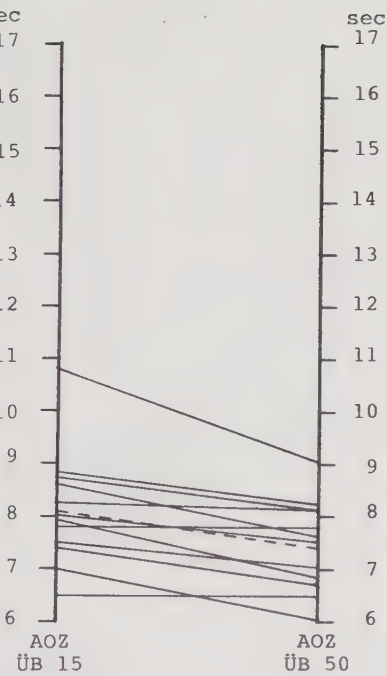

Abbildung 5

Abb. 4 und 5: Verhalten der Arm-Ohr-Zeiten im zeitlichen Ablauf des indifferenten Bades von der 15. (AOZ IB 15) zur 50. (AOZ IB 50) Minute und des Überwärmungsbades von der 15. (AOZ ÜB 15) zur 50. (AOZ ÜB 50) Minute (———). Zusätzlich wurden die arithmetischen Mittelwerte eingezeichnet (-----).

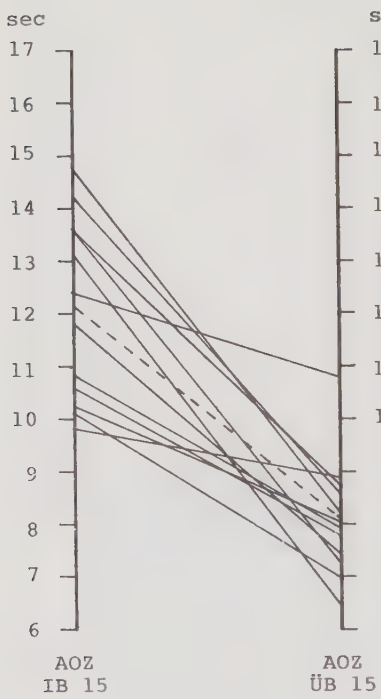

Abbildung 6

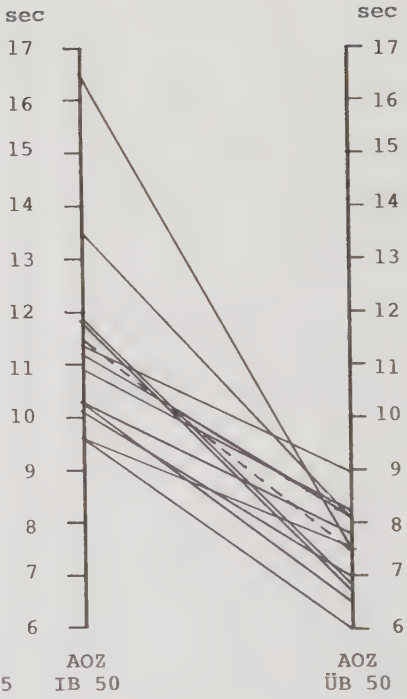

Abbildung 7

Abb. 6 und 7: Vergleich der Arm-Ohr-Zeiten nach der Injektion von Indocyaningrün in der 15. Minute des indifferenten Bades (AOZ IB 15) bzw. der 50. Minute (AOZ IB 50) mit denen zu den jeweils entsprechenden Zeitpunkten des Überwärmungsbades (AOZ ÜB 15 bzw. AOZ ÜB 50) (———). Zusätzlich wurden die arithmetischen Mittelwerte eingezeichnet (-----).

In den Abbildungen 6 und 7 vergleichen wir die Meßwerte während des ÜB mit den zeitlich vergleichbaren Daten des IB. Demnach liegt die AOZ im ÜB bei jeder einzelnen Vp zu beiden Zeitpunkten des Bades unter der des IB. Im Mittel ist sie während der 15. Minute des ÜB um 33,1% und während der 50. Minute des ÜB um 34,2% gegenüber den vergleichbaren Zeitpunkten des IB verkürzt.

Die t-Werte betragen für die Vergleiche in Abbildung 6 6,9838 und in Abbildung 7 7,1624. Diese Unterschiede sind danach hoch signifikant ($2p<0,001$).

Abbildung 8 demonstriert die AOZ während der Versuche im Trockenen. Zum Vergleich wurden noch einmal die Meßwerte der entsprechenden Vpn aus dem IB dargestellt.
Es zeigt sich, daß sich hierbei die AOZ nur geringfügig verändert.

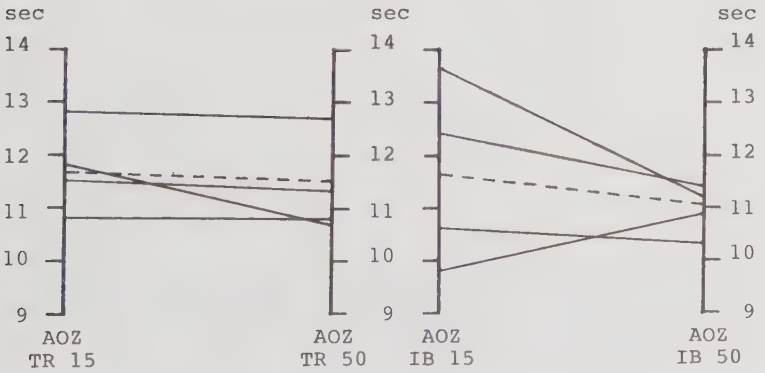

Abb. 8: Verhalten der Arm-Ohr-Zeiten im Verlauf der Versuche im Trockenen von der 15. (AOZ TR 15) zur 50. (AOZ TR 50) Minute. Im rechten Teil der Abbildung sind die Werte dieser Vpn zu den entsprechenden Zeiten des indifferenten Bades (aus Abb. 4) eingezeichnet (———). Zusätzlich wurden jeweils die arithmetischen Mittelwerte eingetragen (-----).

Im Folgenden interessiert uns, ob die Veränderungen der individuellen Arm-Ohr-Zeiten während des Überwärmungsbades (ΔAOZ ÜB) in Zusammenhang mit Veränderungen der Körpertemperaturen oder der Pulsfrequenz gebracht werden können. Hierzu korrelieren wir in Abbildung 9 bis 11 ΔAOZ ÜB mit den gleichzeitigen Änderungen der Rektaltemperatur, der Mundtemperatur und der Pulsfrequenz.

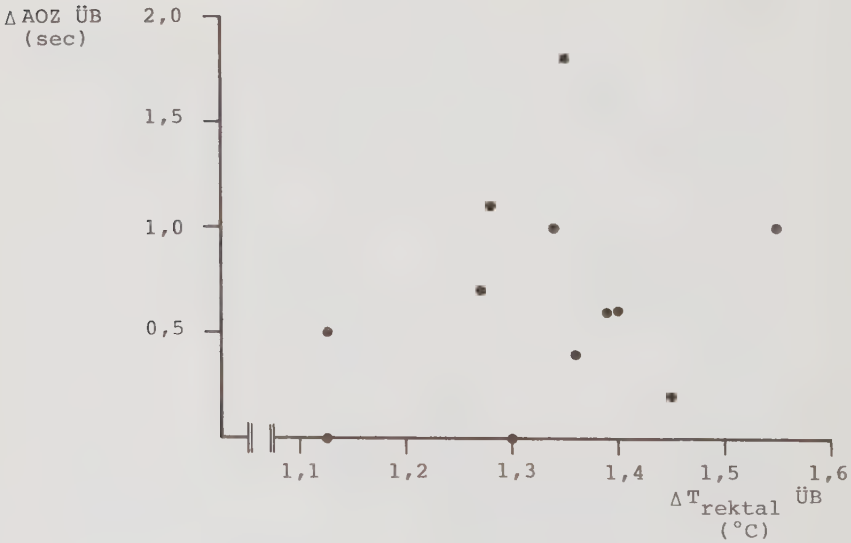

Abb. 9: Korrelation der Veränderungen der Arm-Ohr-Zeiten von der 15. zur 50. Minute des Überwärmungsbades (ΔAOZ ÜB) mit den gleichzeitigen Änderungen der Rektaltemperaturen (ΔT_{rektal} ÜB).
r = 0,283

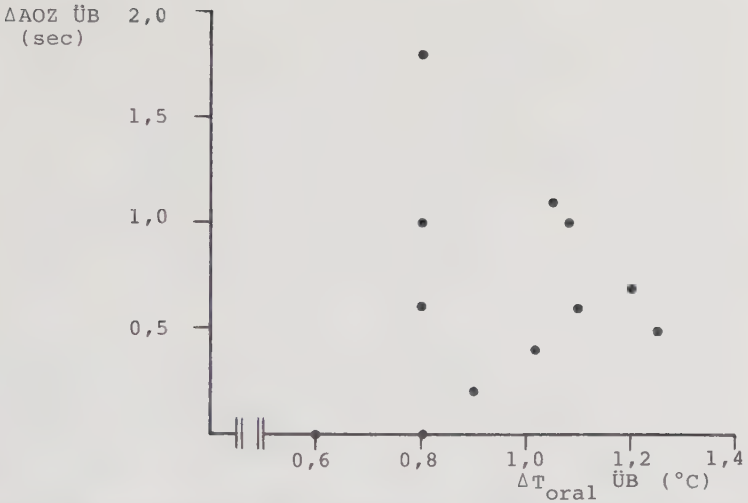

Abb. 10: Korrelation der Veränderungen der Arm-Ohr-Zeiten von der 15. zur 50. Minute des Überwärmungsbades (ΔAOZ ÜB) mit den gleichzeitigen Änderungen der Mundtemperaturen (ΔT_{oral} ÜB).
r = 0,147

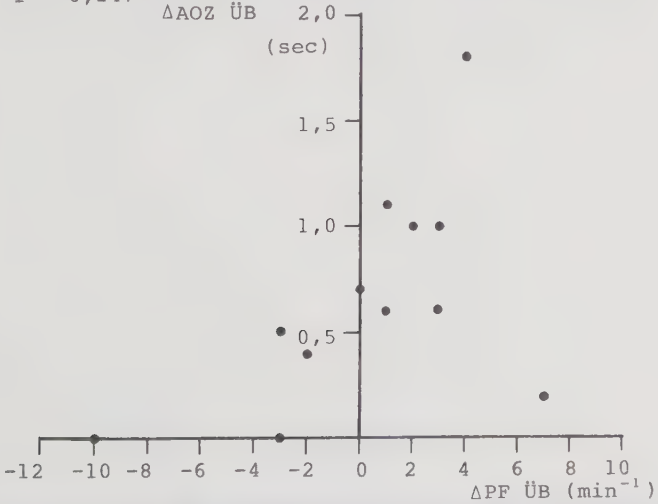

Abb. 11: Korrelation der Veränderungen der Arm-Ohr-Zeiten von der 15. zur 50. Minute des Überwärmungsbades (ΔAOZ ÜB) mit den gleichzeitigen Änderungen der Pulsfrequenzen (ΔPF ÜB).
r = 0,519

Zusammenfassend ergibt sich aus Abbildung 9 bis 11, daß sich AOZ - und damit ein indirektes Maß für das Strom-Zeit-Volumen - im Verlauf einer Hyperthermie quantitativ unabhängig von den gleichzeitig bestimmten Körpertemperaturen verändert. Aus Abbildung 11 lesen wir ab, daß das Strom-Zeit-Volumen u.a. auch durch eine veränderte Pulsfrequenz reguliert werden mag. Bei der statistischen Überprüfung ist die Beziehung zwischen ΔAOZ und ΔPF allerdings noch nicht signifikant ($2p>0,05$).

In den Abbildungen 12 bis 17 dehnen wir diese Betrachtungen noch etwas aus: Wir vergleichen die individuellen Unterschiede zwischen den bei IB und ÜB gewonnenen Ergebnissen von Körpertemperatur und Pulsfrequenz mit dem Ausmaß der gleichzeitig veränderten AOZ.
Wir haben den Vorteil, daß individuelle Veränderungen jeweils deutlicher ausgeprägt sind. Eventuelle Meßfehler fallen prozentual weniger ins Gewicht.

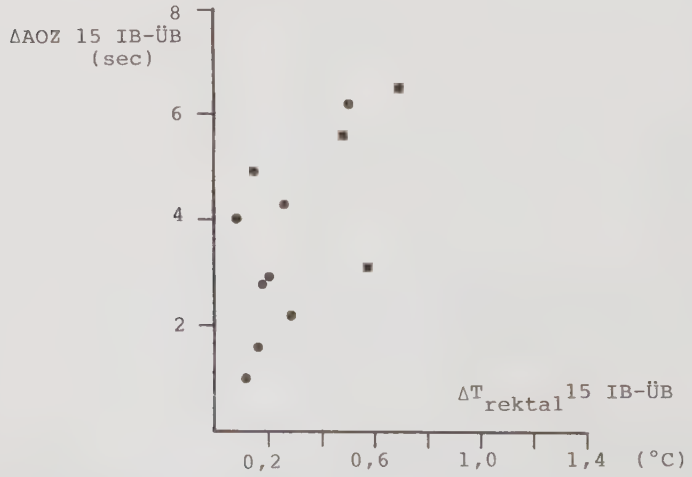

Abb. 12: Korrelation der individuellen Differenzen der Arm-Ohr-Zeiten zwischen der 15. Minute des indifferenten und hyperthermen Bades (ΔAOZ 15 IB-ÜB) mit den gleichzeitigen Differenzen der Rektaltemperaturen (ΔT_{rektal} 15 IB-ÜB). r = 0,69

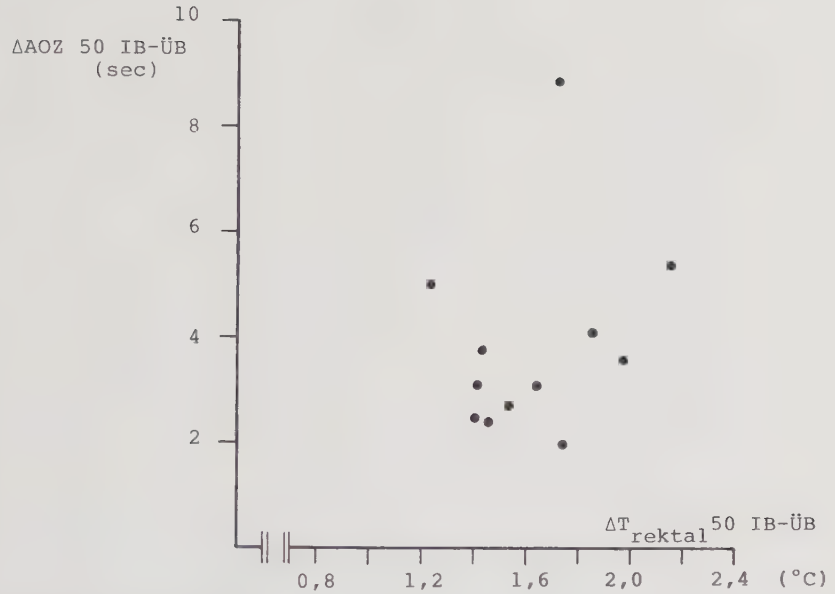

Abb. 13: Korrelation der individuellen Differenzen der Arm-Ohr-Zeiten zwischen der 50. Minute des indifferenten und hyperthermen Bades (ΔAOZ 50 IB-ÜB) mit den gleichzeitigen Differenzen der Rektaltemperaturen (ΔT_{rektal} 15 IB-ÜB). r = 0,31

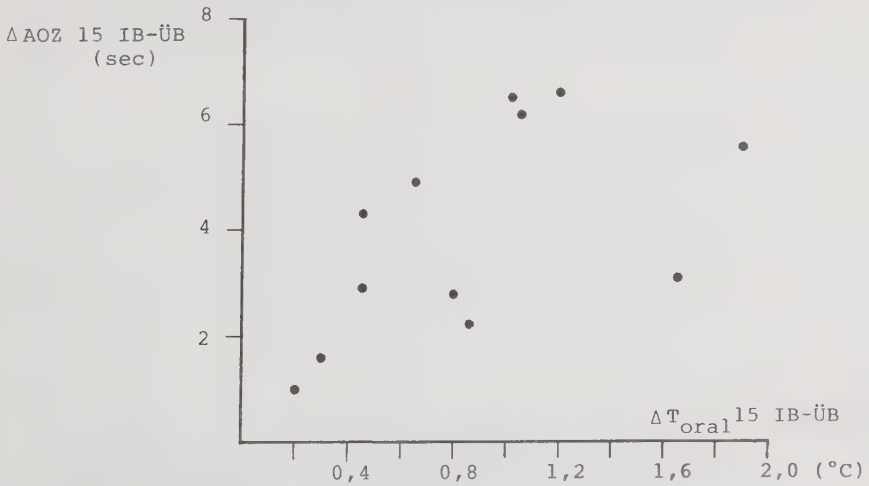

Abb. 14: Korrelation der individuellen Differenzen der Arm-Ohr-Zeiten zwischen der 15. Minute des indifferenten und hyperthermen Bades (ΔAOZ 15 IB-ÜB) mit den gleichzeitigen Differenzen der Mundtemperaturen (ΔT_{oral} 15 IB-ÜB). r = 0,55

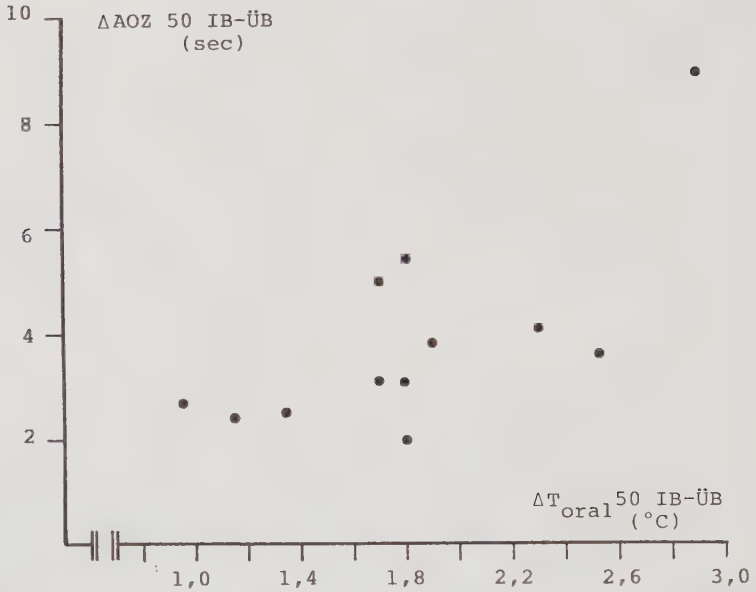

Abb. 15: Korrelation der individuellen Differenzen der Arm-Ohr-Zeiten zwischen der 50. Minute des indifferenten und hyperthermen Bades (ΔAOZ 50 IB-ÜB) mit den gleichzeitigen Differenzen der Mundtemperaturen (ΔT_{oral} 50 IB-ÜB). r = 0,69

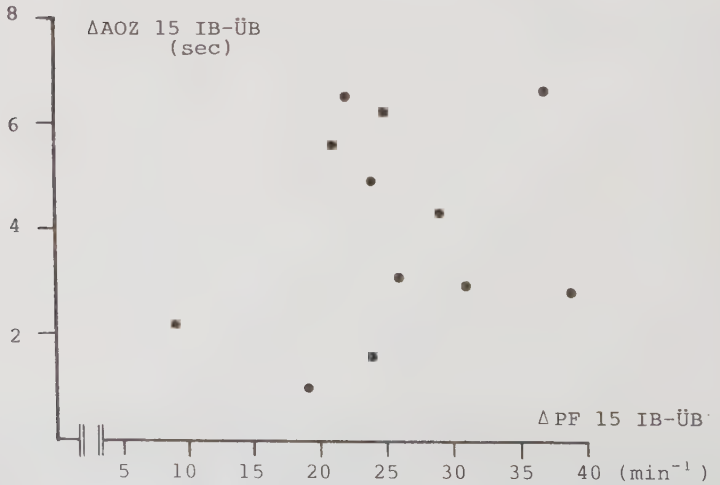

Abb. 16: Korrelation der individuellen Differenzen der Arm-Ohr-Zeiten zwischen der 15. Minute des indifferenten und hyperthermen Bades (ΔAOZ 15 IB-ÜB) mit den gleichzeitigen Differenzen der Pulsfrequenzen (ΔPF 15 IB-ÜB). r = 0,25

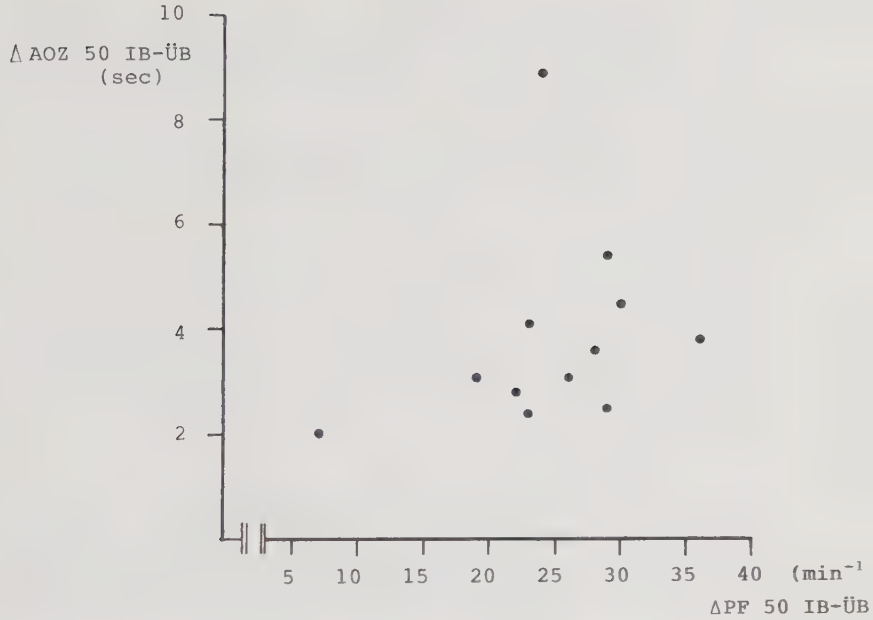

Abb. 17: Korrelation der individuellen Differenzen der Arm-Ohr-Zeiten zwischen der 50. Minute des indifferenten und hyperthermen Bades (ΔAOZ 50 IB-ÜB) mit den gleichzeitigen Differenzen der Pulsfrequenzen (ΔPF 50 IB-ÜB). r = 0,29

Aus Abbildung 12 bis 17 lesen wir ab, daß sich die AOZ unter Hyperthermie quantitativ unabhängig von der Pulsfrequenz verhält. Für die 15. Minute zeigt sich ein statistischer Zusammenhang ($2p<0,05$) mit der Differenz der Rektaltemperaturen. Für die Situation in der 50. Minute dagegen zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang ($2p<0,05$) mit der Differenz der Mundtemperaturen.

4.2. Indocyaningrünclearance

4.2.1. Mittleres Verhalten der Indocyaningrünclearance bei indifferenter Immersion, Hyperthermie und im Trockenen

Die Halbwertszeit der ICG-Clearance ($t_{1/2}$) gilt als ein Maß für die Leberdurchblutung. Ein zunehmender Wert für $t_{1/2}$ bedeutet eine Verringerung der Leberdurchblutung. Die genauen Meßwerte für $t_{1/2}$ zu allen von uns untersuchten Zeiten sind der Tabelle 4 zu entnehmen. Darin ist gleichzeitig die Testgröße für eine Prüfung auf Normalverteilung (Sh.W.) eingetragen. Nach den vorliegenden Ergebnissen sind wir berechtigt, die individuellen Meßwerte mit dem verbundenen t-Test zu bearbeiten (vgl. 3.7.).

Vp	$t_{1/2}$ IB 15	$t_{1/2}$ IB 50	$t_{1/2}$ ÜB 15	$t_{1/2}$ ÜB 50	$t_{1/2}$ TR 15	$t_{1/2}$ TR 50
Sö	3,059	3,046	3,209	3,247	3,176	2,933
We	2,622	3,064	3,678	3,521	2,977	2,653
Kü	3,084	3,559	4,280	3,223		
Bo	2,630	2,780	3,870	2,410		
Gö	2,939	3,109	2,867	2,886	3,064	2,824
Bl	2,953	3,286	3,630	3,710		
De	3,058	3,272	3,173	3,152	3,602	3,900
Rö	2,553	3,422	3,112	3,441		
Fr	3,037	3,176	2,876	2,562		
Ma	2,631	3,307	3,535	2,624		
Ra	3,298	3,047	4,274	3,163		
Re	3,173	3,354	3,711	3,269		
$\bar{x}$	2,920	3,202	3,518	3,100	3,205	3,078
s	0,248	0,208	0,483	0,402	0,277	0,560
Sh.W.	0,894	0,946	0,933	0,942		

Tab. 4: Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance ($t_{1/2}$) in min in der 15. (IB 15) und 50. (IB 50) Minute des indifferenten Bades, der 15. (ÜB 15) und 50. (ÜB 50) Minute des Überwärmungsbades und der 15. (TR 15) und 50. (TR 50) Minute der Versuche im Trockenen. Zusätzlich wird die Testgröße auf Normalverteilung (Sh.W.), der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (s) aufgeführt.

Abbildung 18 demonstriert das Verhalten von $t_{1/2}$ bei indifferenter Immersion. Man erkennt den Anstieg von IB 15 nach IB 50 um durchschnittlich 0,282 min, das sind 9,7%. Bei der statistischen Überprüfung mit dem verbundenen t-Test zeigt sich ein t-Wert von 3,2415, und damit ist die Veränderung signifikant ($2p<0,01$).

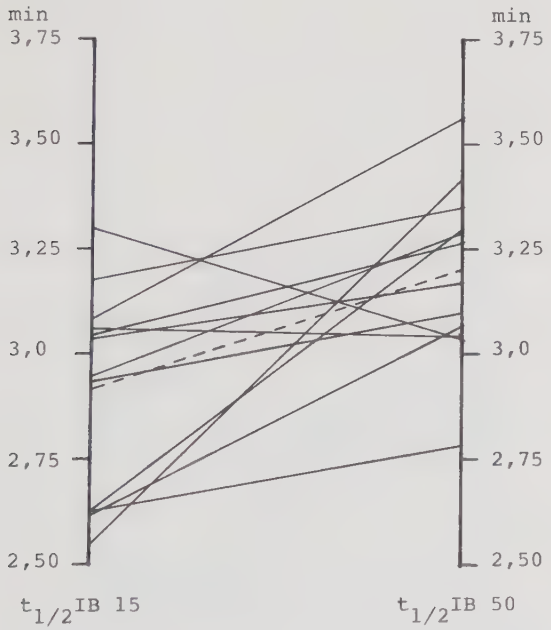

Abb. 18: Individuelle Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance bei indifferenter Immersion in der 15. ($t_{1/2}$IB 15) und 50. ($t_{1/2}$IB 50) Minute (———). Zusätzlich wurden die arithmetischen Mittelwerte eingezeichnet (-----).

In Abbildung 19 sehen wir $t_{1/2}$ bei Hyperthermie. Hier findet sich eine Abnahme um durchschnittlich 0,42 min, das sind 11,9%. Der t-Wert beträgt 2,5066, und damit ist diese Veränderung ebenfalls signifikant ($2p<0,05$).

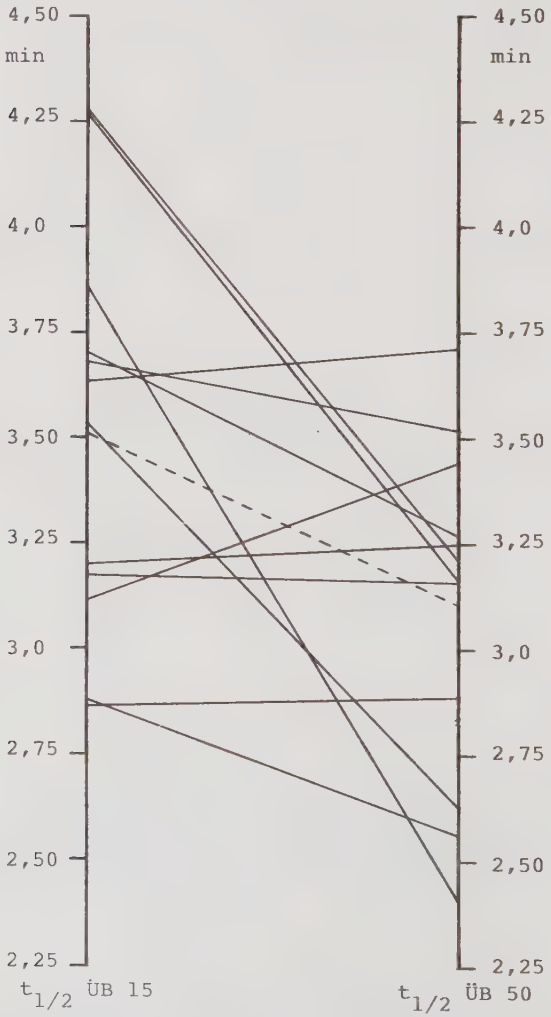

Abb. 19: Individuelle Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance bei Hyperthermie in der 15. ($t_{1/2}$ÜB 15) und 50. ($t_{1/2}$ÜB 50) Minute (———). Zusätzlich wurden die arithmetischen Mittelwerte eingezeichnet (-----).

In Abbildung 20 vergleichen wir $t_{1/2}$ jeder Vp in der 15. Minute des IB mit der zeitlich entsprechenden $t_{1/2}$ während des ÜB. Bei 10 von 12 Vpn ist $t_{1/2}$ unter Überwärmung verlängert, die mittlere Differenz beträgt 0,598 min (Tab. 4), das sind 20,5 %. Im verbundenen t-Test erhalten wir einen t-Wert von 4,1935. Diese Veränderung ist also hoch signifikant ($2p<0,005$).

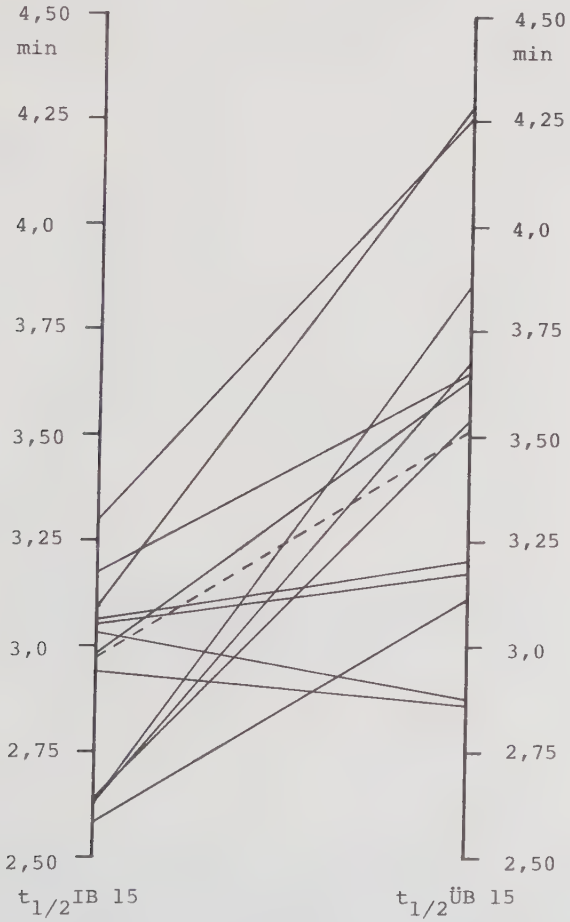

Abb. 20: Individuelle Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance in der 15. Minute bei indifferenter Immersion ($t_{1/2}$IB 15) und zu der entsprechenden Zeit bei Hyperthermie ($t_{1/2}$ÜB 15) (———). Zusätzlich wurden die arithmetischen Mittelwerte eingezeichnet (-----).

In derselben Weise vergleichen wir auch $t_{1/2}$ der 50. Minute des IB und des ÜB miteinander. Dies ist in Abbildung 21 dargestellt. Es zeigt sich, daß zu diesem Zeitpunkt bei 7 Vpn $t_{1/2}$ unter Hyperthermie kürzer ist als die entsprechende $t_{1/2}$ unter indifferenter Immersion. Bei den übrigen Vpn liegt $t_{1/2}$ bei ÜB 50 höher. Der Mittelwert bleibt fast unverändert, und zwar für IB 50 bei 3,2 min und für ÜB 50 3,1 min (Tab. 4). Bei der statistischen Überprüfung finden wir für den t-Wert 0,9559 und somit keine Signifikanz.

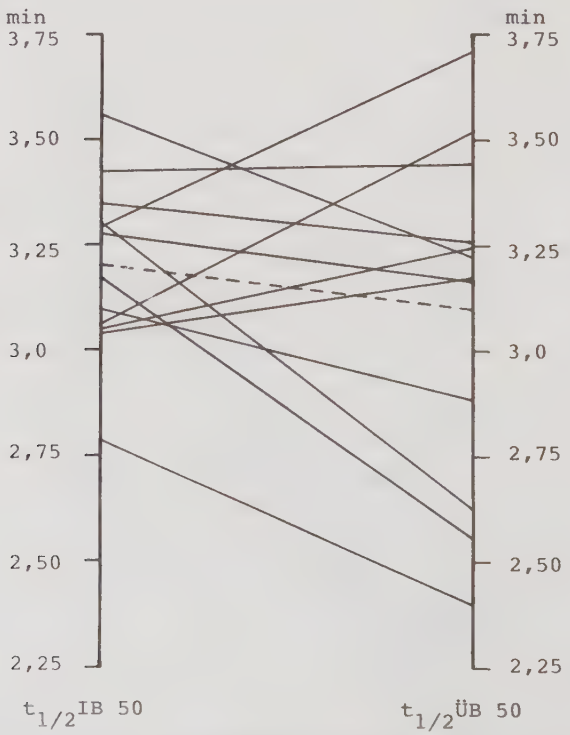

Abb. 21: Individuelle Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance in der 50. Minute bei indifferenter Immersion ($t_{1/2}$IB 50) und zu der entsprechenden Zeit bei Hyperthermie ($t_{1/2}$ÜB 50) (———). Zusätzlich wurden die arithmetischen Mittelwerte eingezeichnet (-----).

Bei den Versuchen im Trockenen zeigt sich bei 3 Vpn eine Abnahme der $t_{1/2}$ von der 15. zur 50. Minute und bei Vp De eine geringe Zunahme. Die mittlere Differenz beträgt $\pm$0,28 min. Dargestellt ist dieses Verhalten in der Abbildung 22, die Meßwerte sind der Tabelle 4 zu entnehmen.

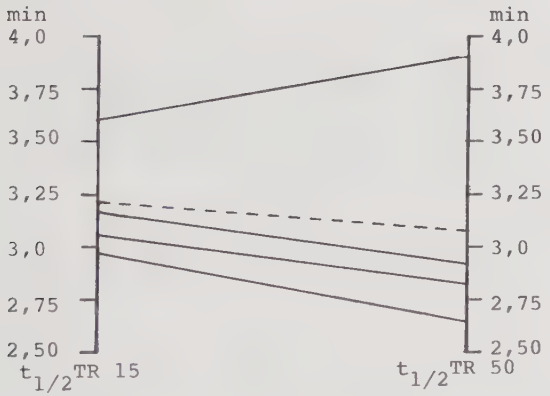

Abb. 22: Individuelle Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance im Trockenen in der 15. ($t_{1/2}$TR 15) und 50. ($t_{1/2}$TR 50) Minute (———). Zusätzlich wurden die arithmetischen Mittelwerte eingezeichnet (-----).

In Abbildung 23 und 24 vergleichen wir $t_{1/2}$ der Versuche im Trockenen mit denen derselben Vpn zu den entsprechenden Zeiten während des IB. Eine statistische Überprüfung nehmen wir aufgrund der geringen Versuchszahl diesmal nicht vor.

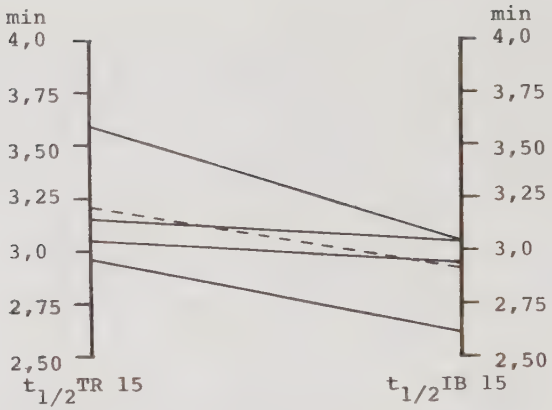

Abb. 23: Individuelle Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance in der 15. Minute im Trockenen ($t_{1/2}$TR 15) und zu der entsprechenden Zeit bei indifferenter Immersion ($t_{1/2}$IB 15) (———). Zusätzlich wurden die arithmetischen Mittelwerte eingezeichnet (-----).

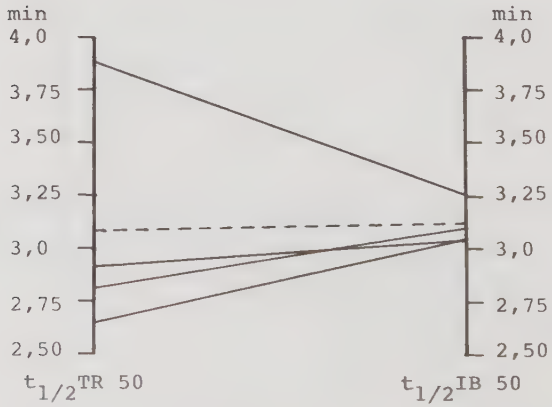

Abb. 24: Individuelle Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance in der 50. Minute im Trockenen ($t_{1/2}$TR 50) und zu der entsprechenden Zeit bei indifferenter Immersion ($t_{1/2}$IB 50) (———). Zusätzlich wurden die arithmetischen Mittelwerte eingezeichnet (-----).

4.2.2. Vergleich der Indocyaningrünclearance mit dem gleichzeitigen Verhalten von Körpertemperaturen und Pulsfrequenzen

In Abbildung 25 bis 27 setzen wir die Veränderungen der individuellen Halbwertszeiten im Verlauf des Überwärmungsbades ($\Delta t_{1/2}$ÜB) in Beziehung zu den gleichzeitigen Änderungen der Rektaltemperaturen (ΔT_{rektal}ÜB), der Mundtemperaturen (ΔT_{oral}ÜB) und der Pulsfrequenzen (ΔPF ÜB) . Signifikante Beziehungen bestehen hierbei nicht.

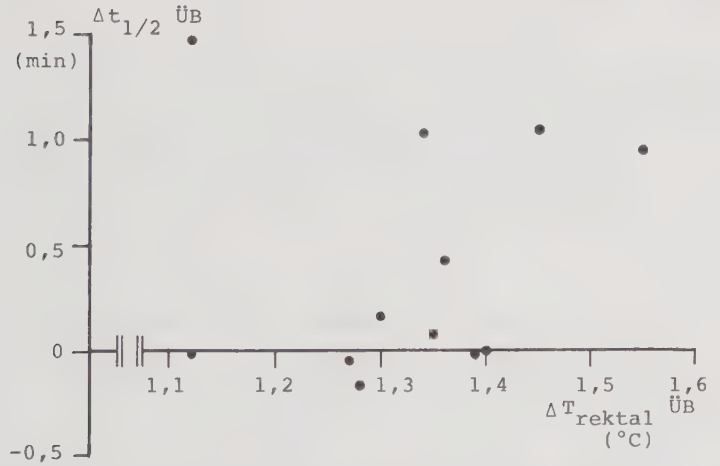

Abb. 25: Korrelation der Veränderungen der Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance von der 15. zur 50. Minute des Überwärmungsbades ($\Delta t_{1/2}$ÜB) mit den gleichzeitigen Änderungen der Rektaltemperaturen (ΔT_{rektal}ÜB) r = 0,11

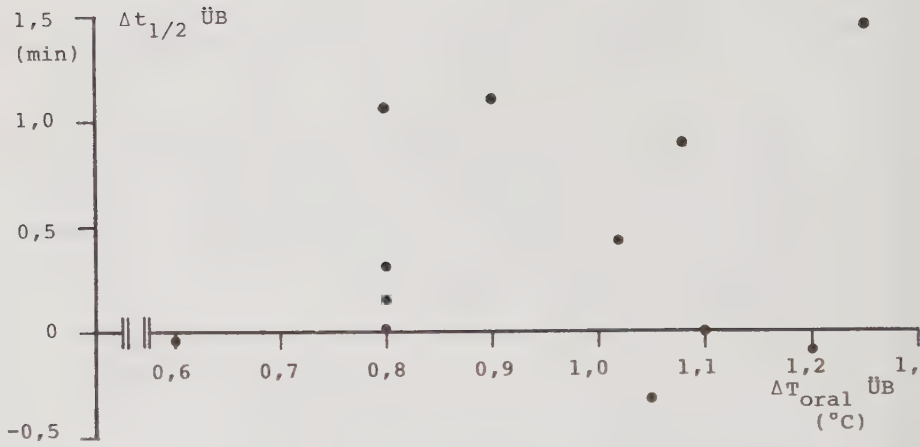

Abb. 26: Korrelation der Veränderungen der Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance von der 15. zur 50. Minute des Überwärmungsbades ($\Delta t_{1/2}$ÜB) mit den gleichzeitigen Änderungen der Mundtemperaturen (ΔT_{oral}ÜB). r = 0,207

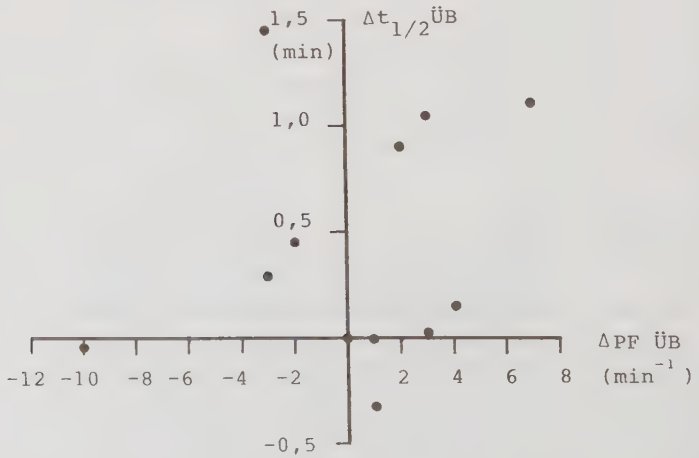

Abb. 27: Korrelation der Veränderungen der Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance von der 15. zur 50. Minute des Überwärmungsbades ($\Delta t_{1/2}$ÜB) mit den gleichzeitigen Änderungen der Pulsfrequenzen (ΔPF ÜB). r = 0,218

In Abbildung 28 setzen wir die individuellen Differenzen zwischen $t_{1/2}$ der 15. Minute des indifferenten und des hyperthermen Bades ($\Delta t_{1/2}$15 IB-ÜB) in Beziehung zu den intraindividuellen Differenzen der Rektaltemperaturen zwischen der 15. Minute und der Vorruhe des Überwärmungsbades (ΔT_{rektal}ÜB 0-15). In Abbildung 29 und 30 vergleichen wir auf dieselbe Weise $\Delta t_{1/2}$15 IB-ÜB mit den intraindividuellen Differenzen der Mundtemperaturen (ΔT_{oral}ÜB 0-15) und der Pulsfrequenzen (ΔPF ÜB 0-15).
Einen Zusammenhang könnte man anhand der Grafiken am ehesten für ΔT_{rektal} annehmen. Bei der statistischen Überprüfung ergibt sich ein Korrelationskoeffizient von 0,354 ; damit besteht also keine Signifikanz.

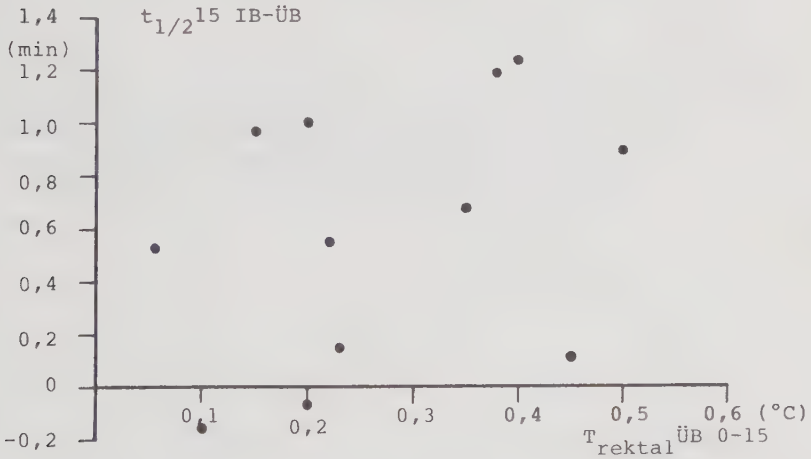

Abb. 28: Korrelation der individuellen Differenzen der Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance zwischen der 15. Minute des indifferenten und des hyperthermen Bades ($\Delta t_{1/2}$15 IB-ÜB) mit den individuellen Differenzen der Rektaltemperaturen zwischen der 15. Minute und Vorruhe des hyperthermen Bades (ΔT_{rektal}ÜB 0-15). r = 0,354

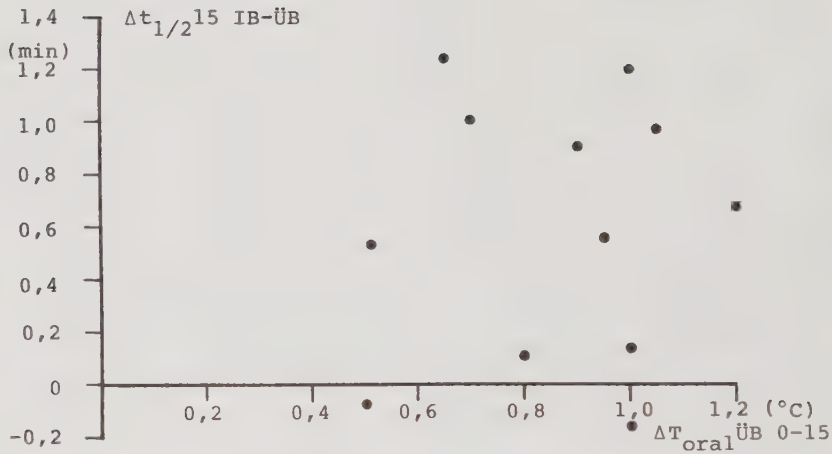

Abb. 29: Korrelation der individuellen Differenzen der Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance zwischen der 15. Minute des indifferenten und des hyperthermen Bades ($\Delta t_{1/2}$15 IB-ÜB) mit den individuellen Differenzen der Mundtemperaturen zwischen der 15. Minute und Vorruhe des hyperthermen Bades (ΔT_{oral}ÜB 0-15). r = 0,087

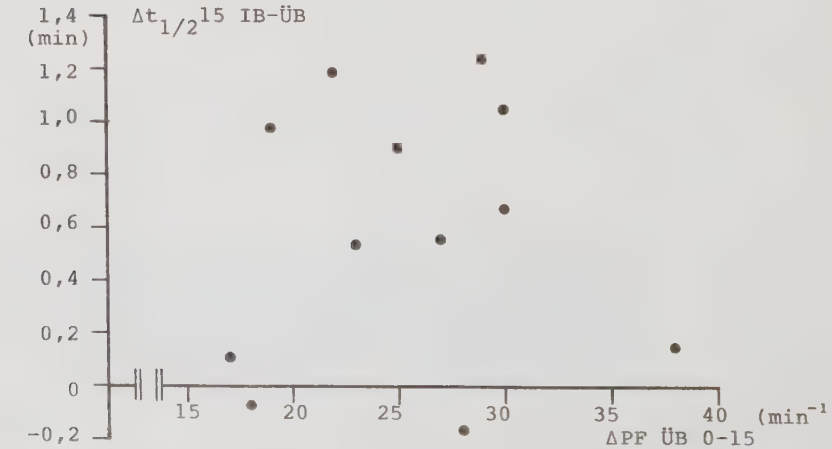

Abb. 30: Korrelation der individuellen Differenzen der Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance zwischen der 15. Minute des indifferenten und des hyperthermen Bades ($\Delta t_{1/2}$15 IB-ÜB) mit den individuellen Differenzen der Pulsfrequenzen zwischen der 15. Minute und Vorruhe des hyperthermen Bades (ΔPF ÜB 0-15). r = 0,051

4.2.3. Vergleich der Indocyaningrünclearance mit der gleichzeitigen Arm-Ohr-Zeit

In den Abbildungen 31 bis 34 untersuchen wir, ob eine Beziehung zwischen der Arm-Ohr-Zeit und der Halbwertszeit der Indocyaningrünclearance gesehen werden kann. Grundsätzlich könnte zunächst angenommen werden, daß bei einem relativ hohen Strom-Zeit-Volumen die AOZ relativ kurz und gleichzeitig die hepatische Durchblutung verhältnismäßig groß wäre. Das würde für uns bedeuten, daß dann $t_{1/2}$ kleine Werte aufweisen müßte. Bei einem interindividuellen Vergleich (Abbildung 31 bis 34) kann eine solche Beziehung zunächst nicht bestätigt werden. Wir stellen hier einen Vergleich der AOZ mit $t_{1/2}$ für jede experimentelle Situation (IB 15, IB 50, ÜB 15, ÜB 50) gesondert dar. Aus der Verteilung für $t_{1/2}$ und AOZ unter Hyperthermie im Vergleich zur indifferenten Immersion wird noch einmal deutlich, daß die individuellen Verhaltensweisen für $t_{1/2}$ auf Hyperthermie stärker streuen als für AOZ.

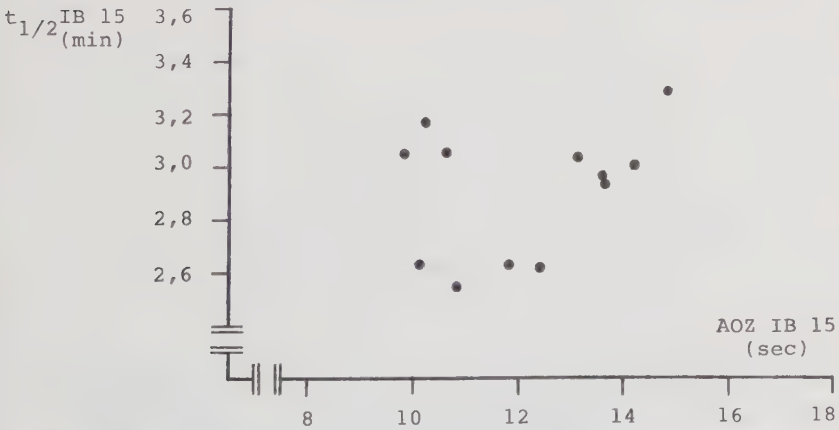

Abb. 31: Korrelation der Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance in der 15. Minute des indifferenten Bades ($t_{1/2}$IB 15) mit der gleichzeitig bestimmten Arm-Ohr-Zeit (AOZ IB 15). r = 0,333

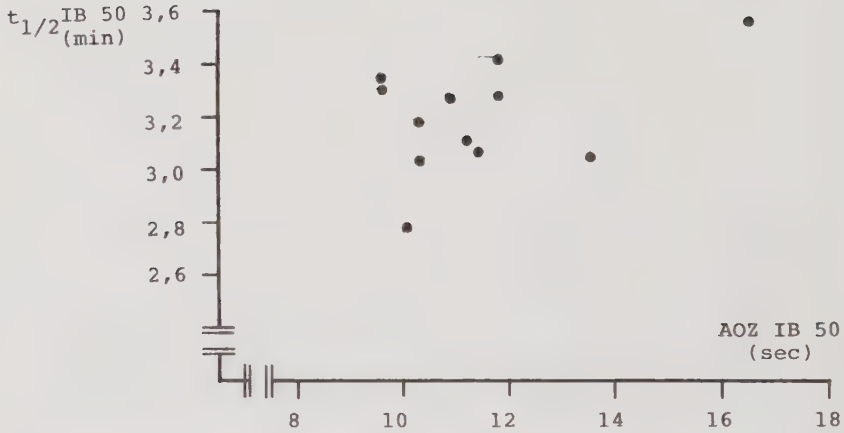

Abb. 32: Korrelation der Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance in der 50. Minute des indifferenten Bades ($t_{1/2}$IB 50) mit der gleichzeitig bestimmten Arm-Ohr-$^{1/2}$Zeit (AOZ IB 50). r = 0,426

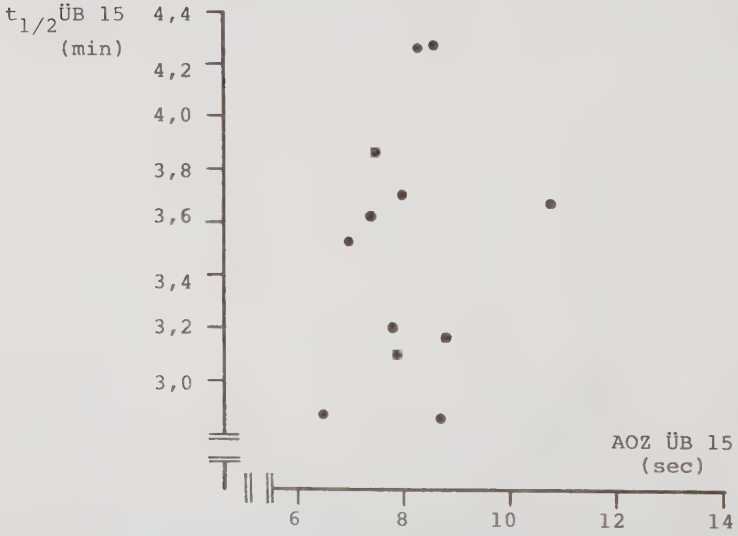

Abb. 33: Korrelation der Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance in der 15. Minute des hyperthermen Bades ($t_{1/2}$ÜB 15) mit der gleichzeitig bestimmten Arm-Ohr-$^{1/2}$Zeit (AOZ ÜB 15). r = 0,207

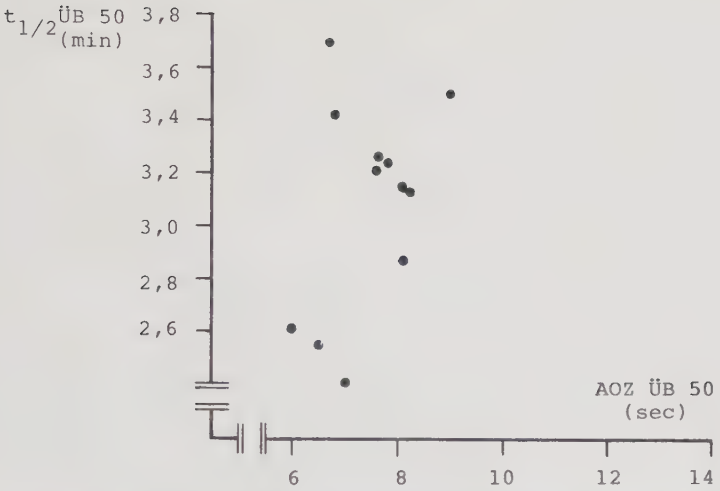

Abb. 34: Korrelation der Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance in der 50. Minute des hyperthermen Bades ($t_{1/2}$ÜB 50) mit der gleichzeitig bestimmten Arm-Ohr-Zeit (AOZ ÜB 50). r = 0,40

In Abbildung 35 setzen wir die intraindividuellen Differenzen der Halbwertszeiten zwischen IB 15 und ÜB 15 in Beziehung zu den gleichzeitigen Differenzen der AOZ. Abbildung 36 stellt denselben Vergleich für die 50. Bademinute an. In beiden Fällen läßt sich auch hier kein Zusammenhang zwischen dem Strom-Zeit-Volumen (dargestellt durch die AOZ) und der Leberdurchblutung (dargestellt durch $t_{1/2}$) feststellen.

Zuletzt wollen wir auch die Veränderungen von $t_{1/2}$ und AOZ innerhalb einer Untersuchung betrachten. In Abbildung 37 nehmen wir dies für die indifferente Immersion und in Abbildung 38 für die Hyperthermie vor. Einen sicheren Zusammenhang kann man auch bei diesen Darstellungen nicht feststellen ($2p>0,1$ in Abb. 37; $2p>0,05$ in Abb. 38).

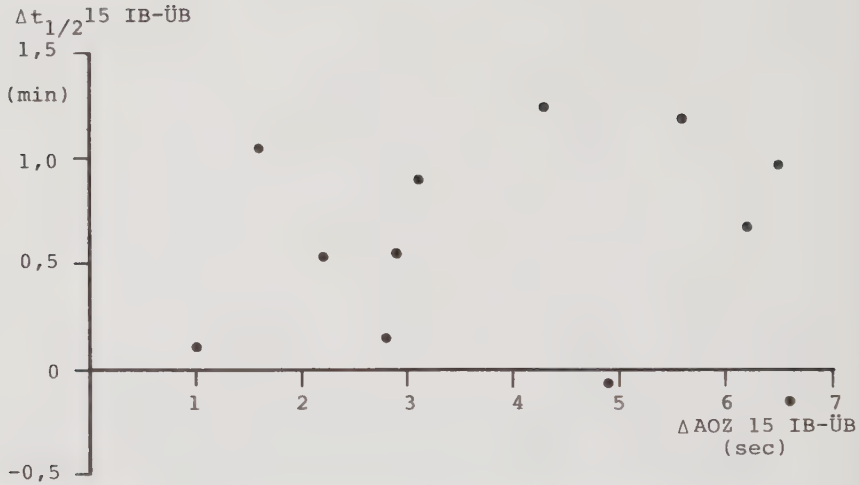

Abb. 35: Korrelation der individuellen Differenzen der Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance zwischen der 15. Minute des indifferenten und des hyperthermen Bades ($\Delta t_{1/2}$15 IB-ÜB) mit den gleichzeitigen Differenzen der Arm-Ohr-Zeiten (ΔAOZ 15 IB-ÜB). r = 0,043

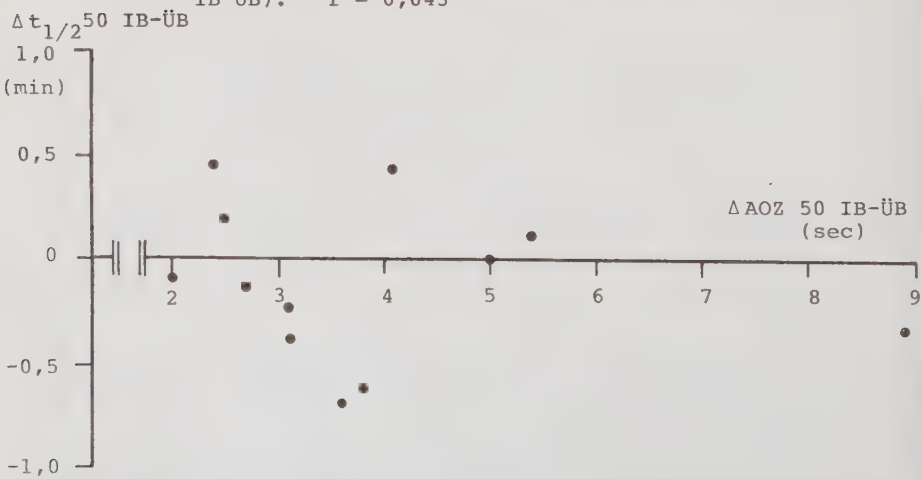

Abb. 36: Korrelation der individuellen Differenzen der Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance zwischen der 50. Minute des indifferenten und des hyperthermen Bades ($\Delta t_{1/2}$50 IB-ÜB) mit den gleichzeitigen Differenzen der Arm-Ohr-Zeiten (ΔAOZ 50 IB-ÜB). r = 0,176

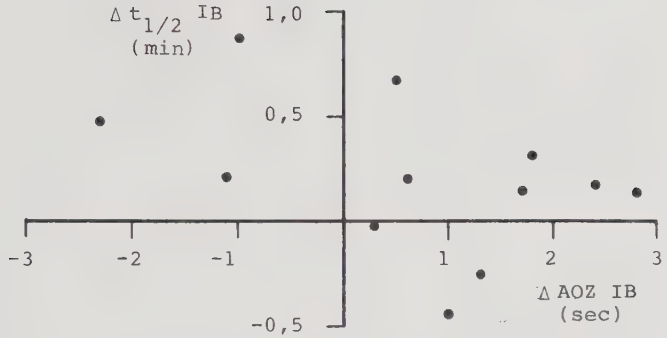

Abb. 37: Korrelation der Veränderungen der Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance von der 15. zur 50. Minute des indifferenten Bades ($\Delta t_{1/2}$ IB) mit den gleichzeitigen Änderungen der Arm-Ohr-Zeiten (ΔAOZ IB). r = 0,421

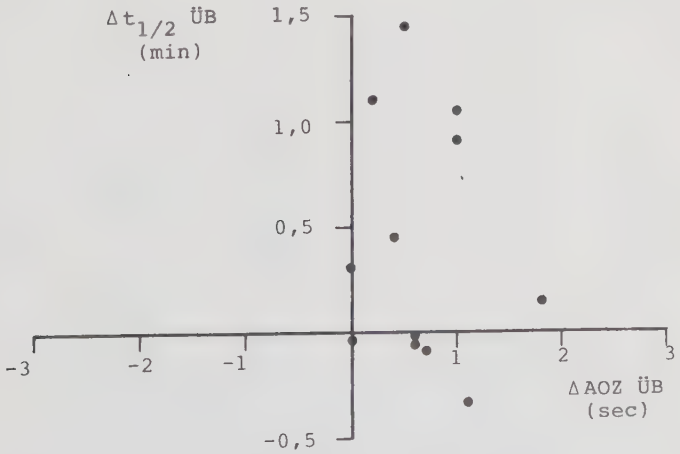

Abb. 38: Korrelation der Veränderungen der Halbwertszeiten der Indocyaningrünclearance von der 15. zur 50. Minute des hyperthermen Bades ($\Delta t_{1/2}$ ÜB) mit den gleichzeitigen Änderungen der Arm-Ohr-Zeiten (ΔAOZ ÜB). r = 0,508

Aus der Bestimmung von AOZ haben wir bisher geschlossen, daß das gesamte Strom-Zeit-Volumen bei Hyperthermie steigt (AOZ in Tab. 3). Während der ersten Badephase (ÜB 15) ist dabei $t_{1/2}$ verlängert gegenüber der indifferenten Immersion. Für die zweite Badephase (ÜB 50) ließ sich dies nicht feststellen ($t_{1/2}$ in Tab. 4). In der Tabelle 5 beziehen wir die hepatische Durchblutung auf das gleichzeitige gesamte Strom-Zeit-Volumen. Wir bilden einen Quotienten aus $t_{1/2}$ und AOZ und nennen die errechnete Größe "relative Halbwertszeit" ($t_{1/2}rel = t_{1/2} \times 60 : AOZ$). Es zeigt sich, daß $t_{1/2}rel$ für ÜB 15 um 78,6% und für ÜB 50 um 46,6% gegenüber den entsprechenden Zeiten der indifferenten Immersion verlängert ist. Das bedeutet, daß der Anteil der Leberdurchblutung am Strom-Zeit-Volumen nicht nur während der ersten Badephase des ÜB, sondern auch in der zweiten (wenngleich weniger stark ausgeprägt) verringert ist.

Vp	$t_{1/2}rel$ IB 15	$t_{1/2}rel$ IB 50	$t_{1/2}rel$ ÜB 15	$t_{1/2}rel$ ÜB 50
Sö	17,32	17,75	24,68	24,98
We	12,69	16,13	20,43	23,47
Kü	13,03	12,94	29,86	25,44
Bo	13,37	16,52	30,96	20,65
Gö	12,97	16,66	19,77	21,38
Bl	13,03	16,71	29,43	33,23
De	18,72	18,01	21,63	23,06
Rö	14,19	17,40	23,63	30,36
Fr	13,91	18,50	26,55	23,65
Ma	15,63	20,67	30,30	26,24
Ra	13,37	13,54	30,89	23,43
Re	18,66	20,96	27,83	25,81
$\bar{x}$	14,74	17,15	26,33	25,14
s	2,269	2,384	4,180	3,579

Tab. 5: "Relative Halbwertszeiten" ($t_{1/2}rel$) für die 15. (IB 15) und 50. (IB 15) Minute des indifferenten Bades und für die 15. (ÜB 15) und 50. (ÜB 50) Minute des Überwärmungsbades. Zusätzlich wird der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (s) aufgeführt.

4.2.4. Verschwindekonstante des Indocyaningrüns

Aus den Werten $t_{1/2}$ des ICG errechneten wir die Verschwindekonstante K (siehe 3.6.3. Indocyaningrünclearance). Die Tabelle 6 zeigt K für jede Untersuchungssituation. Gleichzeitig haben wir die Testgröße für eine Prüfung auf Normalverteilung (Sh.W.) eingetragen; nach den vorliegenden Ergebnissen sind wir berechtigt, die individuellen Daten mit dem verbundenen t-Test statistisch zu bearbeiten (vgl. 3.7.).

Vp	K IB 15	K IB 50	K ÜB 15	K ÜB 50	K TR 15	K TR 50
Sö	0,2265	0,2275	0,2160	0,2134	0,2182	0,2363
We	0,2643	0,2262	0,1884	0,1968	0,2328	0,2612
Kü	0,2247	0,1947	0,1619	0,2151		
Bo	0,2635	0,2492	0,1791	0,2876		
Gö	0,2358	0,2229	0,2417	0,2403	0,2262	0,2454
Bl	0,2346	0,2109	0,1909	0,1868		
De	0,2266	0,2118	0,2184	0,2199	0,1924	0,1777
Rö	0,2714	0,2025	0,2227	0,2014		
Fr	0,2282	0,2182	0,2409	0,2205		
Ma	0,2634	0,2095	0,1960	0,2642		
Ra	0,2101	0,2275	0,1622	0,2191		
Re	0,2184	0,2070	0,1868	0,2120		
$\bar{x}$	0,2390	0,2173	0,2004	0,2231	0,2174	0,2302
s	0,0210	0,0145	0,0274	0,0285	0,0177	0,0364
Sh.W.	0,8741	0,9546	0,9348	0,8816		

Tab. 6: Verschwindekonstante der Indocyaningrünclearance (K) in der 15. (IB 15) und 50. (IB 50) Minute des indifferenten Bades, der 15. (ÜB 15) und 50. (ÜB 50) Minute des Überwärmungsbades und der 15. (TR 15) und 50. (TR 50) Minute der Versuche im Trockenen. Zusätzlich wird die Testgröße auf Normalverteilung (Sh.W.), der arithmetische Mittelwert ($\bar{x}$) und die Standardabweichung (s) aufgeführt.

Ein abnehmender Wert für K entspricht einer Verringerung der Leberdurchblutung.
Aus der Tabelle 6 stellen wir von der 15. zur 50. Minute des indifferenten Bades eine Abnahme der Leberdurchblutung um 9,1% fest. Für die Differenz zwischen K bei IB 15 und IB 50 findet sich ein t-Wert von 3,1893; sie ist damit hoch signifikant ($2p<0,01$).
Für den Verlauf des Überwärmungsbades (von ÜB 15 nach ÜB 50) können wir einen Anstieg von K um 11,3% feststellen ($t = 1,9458$ und damit $2p<0,1$).
Für den Vergleich von K zwischen der 15. Minute des ÜB mit dem entsprechenden Zeitpunkt des IB findet sich für das ÜB eine um 16,5% verminderte Leberdurchblutung. Der t-Wert beträgt 4,1204 und damit ist dieser Unterschied hoch signifikant ($2p<0,005$).
Bei einem Vergleich von K zwischen ÜB und IB für die 50. Bademinute können wir keinen signifikanten Unterschied feststellen ($t = 0,8156$ und damit $2p>0,1$).

4.3. Laborchemische Befunde

In der Tabelle 7 haben wir die Mittelwerte für das rote und weiße Blutbild sowie für die Leberfermente zur Zeit der Vorruhe, der 35. und 70. Minute des indifferenten und hyperthermen Bades aufgeführt.

Labor-daten	Bad	Vorruhe $\bar{x}$	Vorruhe s	35. Minute $\bar{x}$	35. Minute s	70. Minute $\bar{x}$	70. Minute s	Anstieg (absolut)	t-Wert	Anstieg (in %)
Hk (%)	IB	42,82	2,33	40,37	1,55	40,61	2,10	-2,66	4,1317	-6,2
	ÜB	42,44	2,14	42,42	2,58	44,06	3,47	1,62	1,6861	3,8
Hb (g/100ml)	IB	14,70	1,04	13,96	0,98	13,90	1,00	-0,74	2,8651	-5,0
	ÜB	14,44	0,81	14,66	0,84	14,53	1,32	0,22	2,3557	1,5
Ery ($\times 10^6$)	IB	4,88	0,43	4,60	0,29	4,61	0,31	-0,27	3,6895	-5,5
	ÜB	4,84	0,26	4,88	0,33	5,04	0,48	0,20	2,0770	4,1
Leuko ($\times 10^3$)	IB	5,62	1,17	5,26	0,99	5,52	0,86	-0,36	1,3433	-6,4
	ÜB	5,83	1,75	6,21	1,50	6,03	1,56	0,38	1,6722	6,5
GOT (U/l)	IB	10,91	3,24	10,64	3,07	10,09	3,18	-0,82	1,3933	-7,5
	ÜB	11,91	2,47	11,00	3,32	11,64	2,54	-0,91	0,6089	-7,6
GPT (U/l)	IB	13,18	6,01	12,36	5,64	11,90	6,66	-1,28	2,2444	-9,7
	ÜB	13,46	9,09	13,82	7,35	14,18	6,79	0,72	0,9525	5,3
GGT (U/l)	IB	9,64	4,63	8,45	4,25	8,09	3,91	-1,55	1,8805	-16,1
	ÜB	9,45	4,95	8,55	5,79	8,45	4,87	-1,00	1,6583	-10,6
AP (U/l)	IB	94,5	16,5	87,5	14,8	88,9	16,6	-7,00	3,9276	-7,4
	ÜB	94,6	15,4	94,6	15,1	95,7	14,1	1,10	0,8570	1,2

Tab. 7: Arithmetische Mittelwerte ($\bar{x}$) und Standardabweichung (s) von Hämatokrit (Hk), Hämoglobin (Hb), Erythrozyten (Ery), Leukozyten (Leuko), Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT), Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT), Gamma-Glutamyl-Transaminase (GGT) und Alkalischer Phosphatase (AP) während der Vorruhe, der 35. und der 70. Minute des indifferenten (IB) und des hyperthermen (ÜB) Bades. Zur Problematik der statistischen Überprüfung siehe 3.7. Statistische Methoden.

5. Diskussion

5.1. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Untersuchung sollte klären, in welchem Umfang bei einer Hyperthermie in Wasser mit einer veränderten hepatischen Durchblutung gerechnet werden muß. In der Einleitung hatten wir darauf aufmerksam gemacht, daß zahlreiche Befunde auf eine reduzierte intestinale Zirkulation bei exogener Wärmebelastung hinweisen; es fehlen aber noch Untersuchungen unter der besonderen Bedingung eines gleichzeitigen hydrostatischen Druckes und einer gestörten Wärmeabgabe durch die fehlende Schweißverdunstung.

Die Ergebnisse weisen nun Folgendes aus:
Bei 12 gesunden Versuchspersonen nimmt die Durchblutung der Leber während eines Überwärmungsbades signifikant ab (Abb. 20) im Vergleich zu einem Bad bei indifferenter Wassertemperatur. Die Verringerung der Leberdurchblutung beträgt 16,5% (siehe 4.2.4.). Dieser Befund betrifft eine Badephase mit relativ hoher T_{Haut} und noch niedriger T_{rektal}. Bei einer Situation mit relativ höherer T_{rektal} als T_{Haut} (Abb. 21) läßt sich dieses Phänomen nicht nachweisen.

Die verminderte hepatische Durchblutung ist besonders ausgeprägt, wenn wir sie auf das gleichzeitige Strom-Zeit-Volumen des gesamten Kreislaufes beziehen. Als ein indirektes Maß hierfür haben wir die Arm-Ohr-Zeit eines intravenös injizierten Farbstoffes benutzt. Unter dieser Bedingung finden wir für beide Badephasen eine relative Verringerung der Leberdurchblutung (Tab. 5).

Welche besonderen Bedingungen für die Hyperthermie ergeben sich nun durch die Methode eines Überwärmungsbades und welche Schlußfolgerungen erlaubt die Meßmethode mit Indocyaningrün?

5.2. Zur Methode der Hyperthermie in Wasser

Eine Übertragung kalorischer Energie geschieht durch Wärmeleitung (Konduktion) und durch Wärmetransport (Konvektion). An der Oberfläche eines festen Körpers (z.B. an der obersten Hautschicht) besteht ausschließlich ein konduktiver Transport.
Außerdem wird Wärme durch optische Strahlung übertragen. Optische Energie wird im Gewebe durch Absorption in kalorische Energie umgewandelt. Hierfür sind insbesondere Infrarotstrahlen geeignet. Sie können biologisches Gewebe in einem gewissen Umfang durchdringen, ehe es zu einer Absorption kommt, so daß die Thermorezeptoren der Haut nicht erregt werden.
Eine weitere Form der Hyperthermie stammt aus dem Bereich der Hochfrequenztherapie. Hierbei wird im Organismus elektromagnetische in kalorische Energie transformiert. Die kutane Thermorezeption bleibt weitgehend ausgespart.

Bei der Verwendung einer Klimakammer oder der Sauna zur Erzeugung einer Hyperthermie handelt es sich um eine Kombination von konduktiver und strahlender Wärmebelastung bei einer gleichzeitigen Inhalation warmer Luft. Das von uns verwendete Überwärmungsbad bewirkt eine extrem ausgeprägte konduktive Wärmebelastung.

Es wird somit deutlich, daß die experimentellen Bedingungen einer subaqualen Hyperthermie auf keinen Fall mit denen einer Klimakammer, einer Infrarot-Exposition, einer Hyperthermie im elektromagnetischen Feld oder einem Fieber verglichen werden kann. Ausführliche Literatur über die unterschiedliche Thermorezeption und Reaktion auf körperoberflächliche und körpertiefe Wärmezufuhr findet sich bei BLIGH (9), BRÜCK (13), CABANAC (16), HAMMEL (44) und HENSEL(47).

Grundsätzlich andere thermophysiologische Verhältnisse herrschen noch einmal bei Fieber: Bei Fieber ist der Sollwert nach oben "verstellt"; anfänglich liegt dieser also höher als die aktuelle Körpertemperatur (3, 62, 87). Als thermoregulatorische Antwort findet sich eine periphere konvektive Isolation und vermehrte Bildung von Eigenwärme.

Für einen Vergleich mit tierexperimentellen Befunden ist uns noch eine Darstellung von CABANAC (16) von besonderer Bedeutung: Die Gewichtung körperoberflächlicher und körpertiefer Temperaturen erfolgt in Abhängigkeit von der Größe einer Tierspezies. Tiere mit großem Volumen gewichten verhältnismäßig stärker T_{Haut}, bei kleinen Tieren besitzt die Kerntemperatur größeres thermoregulatorisches Gewicht.

Für wissenschaftliche Fragestellungen erscheint uns ein besonderer Vorteil der Badehyperthermie darin zu liegen, daß erstens die oberflächliche Hauttemperatur mit der Wassertemperatur parallelisiert und für die ganze Körperoberfläche einheitlich angenommen werden kann, zweitens die thermische Situation in Wasser optimal standardisierbar und reproduzierbar ist und drittens eine Schweißsekretion ohne thermoregulatorischen Effekt bleibt. Damit können Effekte der Hyperthermie interindividuell verglichen werden.

Im Vergleich zu sämtlichen anderen überwärmenden Methoden ergibt sich für die Hyperthermie in Wasser ein zusätzlicher Effekt durch den hydrostatischen Druck. Bei einer Hyperthermie in Luft sinkt der Blutdruck vor dem rechten Herzen ab (Übersicht bei ROWELL (93)). Die physiologische Grundlage hierfür bildet ein venöses Pooling in der Haut. In Wasser kann davon ausgegangen werden, daß dieser rechtsatriale Blutdruckabfall durch den hydrostatischen Druck ausgeglichen wird (2, 63).

Es wurde festgestellt, daß Hunde und Primaten wesentlich verschieden sind in ihrer Reaktion auf Wasserimmersion (116). Dadurch können Irrtümer bei der Interpretation und Übertragung der Ergebnisse vom Hund auf den Menschen auftreten.

5.3. Methoden zur Messung der Leberdurchblutung

Schon 1905 führte MÜLLER, O. (71) Untersuchungen über die Blutverteilung und -verschiebung mit Hilfe der Plethysmographie und Partialwägung durch. Dies sind recht umständliche und störanfällige Methoden, mit denen er jedoch in der Lage war, die relativen Durchblutungsverhältnisse von Extremitäten, Kopf- und Splanchnicusbereich zu beurteilen.

Eine Übersicht über die heute üblichen direkten und indirekten Methoden zur Messung der Leberdurchblutung ist bei OHNHAUS (75) zu finden.
Speziell mit verschiedenen Clearancemethoden befassen sich WALDSTEIN und ARCILLA (107). Zusätzlich entwickelten sie eine Methode, bei der kein Lebervenenkatheter nötig ist. Dabei genügt es, intravenös injizierte Galaktose im peripheren Blut und im Urin zu bestimmen.
Bei Methoden mit einzelnen Injektionen einer Indikatorsubstanz kommt Bromsulphthalein (53), Indocyaningrün (17, 24, 51, 65), Propranolol (108) und radioaktives Goldkolloid (76) zur Anwendung.
Dagegen mit Lebervenenkatheter wird die Bestimmung der Leberdurchblutung nach dem Fick'schen Prinzip aus der Extraktionsrate der Indikatorsubstanz in der Leber und den Konzentrationen des die Leber erreichenden und verlassenden Blutes durchgeführt. Hierbei kommt ebenfalls BSP (11), ICG (57, 72, 113) oder Galaktose (106) zum Einsatz in Form kontinuierlicher Infusionen.
Vielfach werden auch radioaktive Stoffe verwendet, darunter

z.B. ^{133}Xenon. Man kann einzelne ^{133}Xe-Injektionen verabreichen und die Verschwinderate mit Hilfe eines externen Zählers bestimmen (86); aber auch die Anwendung in Form von ^{133}Xe-Infusionen sowie ^{133}Xe-Inhalation oder dessen arterielle Injektion ist möglich (14).
Unter Anwendung der verschiedenen Prinzipien zur Messung der Leberdurchblutung kommen auch ^{85}Krypton (8, 49), ^{51}Chrom-markierte Erythrozyten und jodmarkiertes Albumin (95), ^{131}Jod-markiertes Bengalrosa (21) und radioaktive Mikrosphären (97) in Frage.

Auf einem völlig anderen Prinzip beruht die Messung der Durchblutung mit speziellen Thermoelementen (26, 27, 38). Hier wird eine "Thermospannung" zwischen zwei Lötstellen bestimmt, deren Größe sich in Abhängigkeit von der Durchblutung des Gewebes ändert.

5.4. Zur Methode der Indocyaningrünclearance

Indocyaningrün wurde 1956 von FOX et al. (33) in die kardiologische Diagnostik eingeführt. Es werden mit diesem Stoff Farbstoffverdünnungskurven erstellt, die z.B. zu Berechnungen von Shunts am Herzen dienen. Darauf wollen wir nicht näher eingehen.

ICG wird nach der Injektion schnell und vollständig an Plasmaproteine (Albumin) gebunden. Es findet sich keine Ausscheidung über den Urin oder Aufnahme in andere Gewebe. Er wird unkonjugiert in die Galle exkretiert (19).
In Extremitäten, Nieren, Lungen und Liquor ließ sich keine Farbstoffaufnahme nachweisen (84). Außerdem besteht kein enterohepatischer Kreislauf (17).
An Hunden wurde eine Ausscheidung von ICG über die Galle festgestellt, die zwischen 77% und 97% betrug (51, 57, 109).

KLEMPT und BENDER (61) sahen bei Untersuchungen an über

tausend Patienten keinen Zwischenfall durch ICG. Auch TRIPP et al. (105) weisen auf das geringe Risiko bei der Anwendung von ICG hin.

ICG zeigt gute Korrelationen zu Bestimmungen der Leberdurchblutung mit BSP (5, 17, 57, 67), mit radioaktivem Goldkolloid (67), mit ^{133}Xenon (102) und mit der Albuminclearance (77).

Nach all diesen Untersuchungen stellt sich ICG als eine geeignete Substanz für Untersuchungen der Leber dar.
Es werden dabei verschiedene Verfahren angewendet:
- Bestimmung der Abnahme von ICG im Blut nach einer einzelnen Injektion mit Hilfe eines Ohrdensitometers (68, 77, 80).
- Bestimmung der Plasmaclearance aus den nach einer einzelnen ICG-Injektion peripher entnommenen Blutproben (22, 110).
- Legen eines Lebervenenkatheters und Entnahme von Blutproben aus einer Lebervene und Arterie unter einer konstanten Infusion von ICG (113).

Für die Methode mit einzelnen ICG-Injektionen findet sich eine gute Übereinstimmung mit den Meßergebnissen bei konstanter Infusion von ICG (17, 84, 85).

Mit Clearance-Messungen kann zum einen die Leberdurchblutung und zum anderen die Leberfunktion bestimmt werden. Bei einer Untersuchung der Leberfunktion ist für quantitative Einschätzungen nur eine enzymlimitierte Clearance geeignet (114). Es sind Dosierungen nötig, die das Transportsystem ausreichend sättigen. Diese richten sich nach der initialen Eliminationsgeschwindigkeit (v_{max}) und der apparenten Halbsättigungskonstanten (K_m).
Beim Menschen betrug v_{max} für ICG 5,4 µmol/min/kg und K_m

18 µmol/kg Körpergewicht (78).
Um 80% der maximalen Transportgeschwindigkeit zu erfassen, ist eine Dosis erforderlich, die dem Vierfachen von K_m (das sind 72 µmol/kg) entspricht. In der Praxis werden bei den Untersuchungen gewöhnlich nicht mehr als maximal 5 mg/kg Körpergewicht ICG (das sind 6,4 µmol/kg) verabreicht. Mit unserer Dosis von 0,25 mg/kg Körpergewicht (das sind 0,32 µmol/kg) liegen wir deutlich unter diesem Wert; wir befinden uns in einem Bereich, der nahezu ausschließlich die Leberdurchblutung erfaßt (93).

Die Dosierung des ICG wird in der Literatur unterschiedlich praktiziert. Es wird eine fixe Dosis von z.B. 5 mg gegeben (98) oder aber zumeist eine auf das Körpergewicht bezogene Menge. Diese kann 0,1 mg/kg (22), 0,25 mg/kg (51), 0,5 mg/kg (66, 80), bzw. zwischen 0,23 und 1,13 mg/kg (110) betragen.

HUNTON et al. (52) variierten bei Hunden die ICG-Dosis zwischen 0,1 und 20 mg/kg Körpergewicht. Dabei fiel auf, daß ab 9 mg/kg die Verschwinderate sank bei ansteigendem absoluten Verschwinden des Farbstoffes aus dem Blut. Daraus wird der Schluß gezogen, daß die Kapazität der Leber für die Aufnahme von ICG aus dem Plasma begrenzt sei; und zwar liegt sie bei etwa 0,4 mg/min/kg Körpergewicht. Außerdem vermuten sie, daß der schon in die Leber aufgenommene Farbstoff eine spätere Aufnahme unterdrücken mag.
Dieser Befund erscheint auch nach Ergebnissen von REEMTSMA et al. (85) wahrscheinlich; hier wird bei Untersuchungen mit einzelnen ICG-Injektionen nach vorangegangener ICG-Infusion eine geringere Verschwindekonstante festgestellt als bei ausschließlich einzelnen Injektionen.
PAUMGARTNER (78) variiert bei Ratten die ICG-Menge und findet bei höherer Dosierung eine zunehmende Extraktionsrate in der Leber und damit höhere Werte für K (bzw. niedrigere für $t_{1/2}$).

ROWELL et al. (89) beschreiben die Möglichkeit, daß der an das Albumin gebundene Farbstoff bei körperlicher Bewegung die Kapillaren verläßt; aufgrund des erhöhten Lymphflusses kehre er jedoch rasch wieder in den Kreislauf zurück.

Bei der halblogarithmischen Darstellung der Extinktionswerte des ICG tritt häufig ab etwa der 11. Minute post injektionem eine Abflachung der Kurve auf. Diesen Befund bestätigen auch einige andere Untersucher (67, 78, 110). Dies könnte ein Hinweis darauf sein, daß sich der Verteilungsraum für ICG aus verschiedenen Kompartimenten zusammensetzt (vgl. 36, 86). Eventuell spielt auch die funktionelle Trennung der Wege des Pfortader- und Leberarterienblutes dabei eine Rolle (8, 41).
SIMMONS und SHEPARD (96) zeigen, daß bei ICG-Messungen die Extinktionswerte niedriger als erwartet liegen, wenn die Konzentration im Plasma über 6 mg/l beträgt.
Für unsere Untersuchung ist dies jedoch nicht von Bedeutung, da wir bei unserer Dosierung nie in diesen Bereich gelangen.

Aus der bisherigen Zusammenstellung ergibt sich für unseren speziellen Fall folgende Situation: Wir wollen eine Aussage über das Verhalten der Leberdurchblutung mit Hilfe einer möglichst ungefährlichen und wenig eingreifenden Methode erhalten. Es sollen mehrfache Messungen damit möglich sein. Dafür erscheint uns die ICG-Clearance mit einzelnen Injektionen geeignet. WIEGAND et al. (110) konnten zeigen, daß diese Methode dafür brauchbar ist, und daß für die Situation wie der unsrigen, bei der nicht die absolute Größe der Leberdurchblutung sondern nur die Veränderungen interessieren, die Bestimmung von $t_{1/2}$ völlig ausreichend ist.
Da wir während der Bäder mehrfache Messungen durchführen, um intraindividuelle Veränderungen unter verschiedenen Bedingungen zu erkennen, ist es von großer Bedeutung, daß

bei der Technik mit einzelnen Injektionen die Wahrscheinlichkeit zur Sättigung der Transportmechanismen sehr gering ist und somit keine Verfälschung der Ergebnisse durch den Einfluß einer vorangegangenen Injektion entsteht. Zur Kontrolle haben wir dafür auch noch einmal die Versuche im Trockenen an 4 Vpn durchgeführt.
Um die Ergebnisse auch interindividuell vergleichbar zu erhalten, muß jede Vp dieselbe Dosierung von ICG bekommen. Aus diesen Überlegungen entschieden wir uns für einen Bolus mit jeweils 0,25 mg/kg Körpergewicht.

Zur Berechnung von $t_{1/2}$ verwendeten wir nur Blutproben ab 2 Minuten nach der ICG-Injektion, da dann eine ausreichende Durchmischung des ICG im Blut gewährleistet ist (99), bis zu 8 Minuten post injektionem, um sicher in dem linearen Bereich der Kurve zu sein.

Damit glauben wir uns zu der Annahme berechtigt, daß wir mit der eigenen Technik ausschließlich die hepatische Durchblutung bestimmt haben.

5.5. Diskussion der Ergebnisse

5.5.1. Körpertemperaturen, Pulsfrequenzen und Blutdruckwerte

Bei der von uns für das indifferente Bad gewählten Temperatur des Badewassers von 1° C unter T_{oral}, also im Mittel 35,8° C (Werte zwischen 35,2° C und 36,6° C), finden wir kaum Veränderungen von T_{rektal}, T_{oral}, PF und RR (Tab. 2).

GREENLEAF et al. (40) finden nach zwei Stunden Immersion bei 34,4° C eine Abnahme der PF um 14 Schläge/min. Die Rektaltemperatur stieg in 8 Stunden maximal um 0,2° C, wobei jedoch in den ersten zwei Stunden eine Abnahme von ca. 0,05° C auftrat und der Anstieg erst in den darauffolgenden 6 Stunden. Insofern ist für T_{rektal} eine Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen festzustellen.

KÖHL et al. (63), die die ersten Minuten eines Bades von 36,4° C untersuchen, finden kaum Veränderungen der PF. Der Blutdruckanstieg, der diastolisch stärker als systolisch verläuft, wird als Folge des hydrostatischen Druckes gedeutet. Bei unseren Versuchen stellten wir im IB hingegen Abnahme sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdruckes fest.

In der Tabelle 8 werden die maximalen Änderungen von T_{rektal}, T_{oral} und PF während des Überwärmungsbades im Vergleich zu den Ergebnissen ähnlicher Untersuchungen aus unserem Arbeitskreis gezeigt. Dabei ist festzustellen, daß die eigenen Ergebnisse sich in der gleichen Größenordnung wie die der anderen Untersucher halten.

Autor	T_{Wasser} (°C)	ΔT_{rektal} (°C)	ΔT_{oral} (°C)	ΔPF (min^{-1})
UTSCH	40,10	+1,55	+2,09	+42,6
AHRENS (1)	40,10	+1,76	+2,19	+58,6
BACKHAUS (4)	39,93	+1,51	+2,30	+33,67
BORK-WÖLWER (10)	40,00	+1,35	-	+42,0
BUSCH (15)	39,48	+1,97	-	+34,9
KEMMERER (56)	40,18	+1,66	-	+42,64
MÜLLER (70)	39,85	+1,75	+2,26	+58,6
STÖCKLE (100)	39,87	+2,12	+2,61	+40,1
STÖRKEL (101)	39,90	+1,43	+1,90	-

Tab. 8: Maximale Änderungen der Rektaltemperatur (ΔT_{rektal}), Mundtemperatur (ΔT_{oral}) und Pulsfrequenz (ΔPF) bei Überwärmungsbädern mit ähnlicher maximaler Wassertemperatur (T_{Wasser}).

Ein deutlicher Anstieg der Pulsfrequenz findet sich bei allen Untersuchungen mit Überwärmungsbädern und anderen Formen der Hyperthermie.

EICHLER et al. (31) finden bei Überwärmungsbädern an Hunden einen Anstieg der PF von 100-120/min auf 170-250/min . Über 42,5° C Kerntemperatur tritt Herzflimmern auf.
PREC et al. (81) erwärmten Hunde mit Strahlungswärme auf 42° C Körpertemperatur und erreichten damit einen durchschnittlichen Anstieg der PF um 39/min . Dabei fand sich noch eine Abnahme des Schlagvolumens des Herzens.
KÖHL et al. (63), die Bäder von 40° C durchführten, stellen ebenfalls eine erhöhte PF, jedoch unveränderte Schlagvolumina fest.
Auch HENSEL (46) findet bei Erhöhung der Raumtemperatur auf bis zu 50° C eine erhöhte PF bei wenig geändertem Schlagvolumen; das Herzzeitvolumen ist insgesamt durch die gesteigerte PF um 54% erhöht.

Die Rektaltemperatur hatten wir gemessen, um eine Aussage über die Kerntemperatur machen zu können. Bei der Überwärmung von Schweinen auf Rektaltemperaturen von 42° C und höher liegt die Temperatur der Leber sogar noch um ca. 0,1 bis 0,4° C darüber (29). Auch GRAYSON und KINNEAR (39) messen bei Raumtemperaturen von 27,5° C eine Lebertemperatur, die durchschnittlich 0,035 C über der gemessenen T_{rektal} liegt. Bei Abkühlung findet sich ein Absinken parallel zu T_{rektal}. GRAYSON (37), der bei Erwärmungen mit Ansteigen von T_{rektal} eine Kolontemperatur mißt, die über T_{rektal} liegt, deutet dies als Zeichen eines erhöhten Blutflusses durch Vasodilatation. Dem können wir nach den Ergebnissen unserer Versuche, zumindest die Leber betreffend, nicht zustimmen.

Die Wassertemperatur gilt für uns als ein Maß für die Höhe der Hauttemperatur.
PROPPE (82) stellt an Pavianen fest, daß eine Erhöhung der Hauttemperatur eine signifikante Zunahme der Hautdurchblutung über zentrale Thermorezeptoren bewirkt.

JOHNSON und PARK (55) finden bei Überwärmung mittels wasserdurchströmter Anzüge bei Erhöhung der Hauttemperatur auf 37° C kaum eine Zunahme der Hautdurchblutung. Erst bei gleichzeitigem Anstieg der Kerntemperatur steigt sie. So kommen sie zu der Schlußfolgerung, daß die Reflexantwort der Hautdurchblutung auf steigende T_{Haut} abhängig von der Höhe der Kerntemperatur sein müsse.
Bei unseren Versuchen im ÜB mit deutlichem Anstieg von T_{oral} und T_{rektal} ist somit mit einer Zunahme der Hautdurchblutung zu rechnen.
Bei der Abkühlung des Badewassers in der 41. Minute nimmt auch die Mundtemperatur ab, während T_{rektal} sogar noch 10 Minuten lang weiter ansteigt. Eine Erklärung für dieses Verhalten liefert eventuell die Feststellung von ROWELL (92), daß eine plötzliche Konstriktion dilatierter Hautvenen zu einer Verschiebung des peripher sehr warmen Blutes nach zentral führt.

Die Mundtemperatur ist eine mehr körperoberflächliche Temperatur. Sie nimmt eine Mittelstellung zwischen Haut- und Rektaltemperatur ein. In Abbildung 3 wurde erkennbar, daß bei hoher T_{Wasser} (und damit hoher T_{Haut}) T_{oral} über T_{rektal} liegt; nach dem Abkühlen des Wassers (und damit auch T_{Haut}) sinkt T_{oral} recht bald unter T_{rektal} ab.

Der mittlere arterielle Blutdruck nimmt im ÜB deutlich ab. Diese Beobachtung machen auch EICHLER et al. (31) bei zunehmender Temperatur im Überwärmungsbad an narkotisierten Hunden.
Ein besonders deutlicher Abfall von RR_{diast} wird von PABST et al. (76) beschrieben.
Die Blutdruckamplitude vergrößert sich schon direkt am Badebeginn (63).
Während des IB fällt bei unseren Versuchen sowohl RR_{syst} als auch RR_{diast} nur wenig, wobei wir auch die von KÖHL et al. (63) beschriebene Amplitudenverkleinerung feststellen.

5.5.2. Arm-Ohr-Zeiten

Wenn wir davon ausgehen, daß die von uns bestimmten AOZ (siehe 3.6.2.) bei einem intraindividuellen Vergleich der Veränderung des Herzzeitvolumens (HZV) in etwa entsprechen, so stellt sich zuerst einmal die Frage, wie es dazu kommt, daß während des IB die AOZ von der 15. zur 50. Minute hin abnimmt (Abb. 4); allerdings ließ sich keine Signifikanz für diese Veränderung nachweisen. Es würde bedeuten,daß das HZV leicht anstiege. KÖHL et al. (63) finden bei indifferenten Bädern eher ein leicht vermindertes Schlagvolumen. Allerdings betreffen diese Untersuchungen nur die ersten Minuten des Bades.
Die bei uns nur sehr geringe Zunahme der PF kann sicher nicht allein für eine abnehmende AOZ verantwortlich sein, so daß man vermuten kann, daß beim längeren Liegen im Wasser die durch den hydrostatischen Druck auftretende Blutverschiebung in den thorakalen Raum auch eine Änderung des Schlagvolumens nach sich ziehen mag (Übersicht bei WITZLEB (115)).

Die während des ÜB festzustellende Erniedrigung der AOZ im Vergleich zum IB (Abb. 6 und 7) erscheint nicht sehr erstaunlich. Schon KRUSEN und ELKINS (64) fanden bei verschiedenen Arten "physikalischen Fiebers" eine Zunahme des HZV und eine Steigerung der Blutgeschwindigkeit um 400%. HENSEL (46) mißt bei ansteigender Raumtemperatur eine Zunahme des HZV um 54%.
ROWELL et al. (90) und KÖHL et al. (63) finden bei Überwärmungen eine deutlich Zunahme des HZV bei verringertem Schlagvolumen, so daß sie zu der Ansicht gelangen, daß die Ursache die erhöhte Pulsfrequenz sein muß.
Eine Abhängigkeit der veränderten AOZ von der veränderten PF zeichnet sich auch in unseren Versuchen ab. In den Untersuchungen der Abbildung 11 waren ΔAOZ und ΔPF positiv

miteinander korreliert. AOZ sinkt um 7,4%, PF steigt in dieser Zeit jedoch nur um 0,7%. Allerdings können wir keinen signifikanten Zusammenhang der individuellen Differenzen der AOZ zwischen IB und ÜB mit den individuellen Differenzen der PF zwischen IB und ÜB (Abb. 16 und 17) feststellen.

TIETZE (103) stellt fest, daß die Zunahme des Herzminutenvolumens bei Überwärmung geringer ist, als es die Zunahme der Strömungsgeschwindigkeit des Blutes in den Extremitäten erwarten ließe. Daraus kann man schließen, daß die inneren Organe nicht in dem gleichen Maße an der Mehrdurchblutung beteiligt sind wie die Körperperipherie. Dazu paßt unser Befund, daß die Änderung der AOZ zwischen IB und ÜB am ehesten mit T_{oral} korreliert ist (Abb. 14 und 15), die dem Ausmaß der Hautdurchblutung eher parallelisiert werden kann als T_{rektal}.

Daß die AOZ während des ÜB in der 50. Minute sogar noch signifikant niedriger liegt als in der 15. Minute (Abb. 5), bedeutet allerdings, daß die Blutgeschwindigkeit trotz bereits gesunkener PF und T_{oral} noch weiter zugenommen hat. Eventuell muß man die Ursache für diesen Befund, der in ähnlicher Weise im IB auftrat, wie schon oben angedeutet, in den Auswirkungen des hydrostatischen Druckes suchen.Bei den Versuchen im Trockenen fanden sich keine deutlichen Veränderungen der AOZ zu den vergleichbaren Zeiten (Abb. 8).

5.5.3. Leberdurchblutung

Als Maß für die Leberdurchblutung bestimmten wir $t_{1/2}$ und K des Indocyaningrüns nach einmaligen Injektionen. Auf eine Berechnung der Leberdurchblutung in ml aus diesen Werten haben wir verzichtet. Die dafür nötigen Messungen des Plasmavolumens und des Hämatokrits bieten zusätzliche Fehlermöglichkeiten, die wir nicht in Kauf nehmen wollen. Außerdem können die Ampullen mit ICG geringfügig unterschiedliche Mengen enthalten (93), so daß für exakte Berechnungen eine weitere Ungenauigkeit aufträte.
Wir waren nur an den Veränderungen und nicht an den absoluten Größen der Leberdurchblutung interessiert.

Die Versuche im Trockenen sollten uns zeigen, daß bei der zweiten Injektion von ICG die $t_{1/2}$ (und damit unser Maß für die Leberdurchblutung) nicht durch die erste Injektion beeinflußt wird. Wir finden dafür keinen Hinweis. Dies entspricht unseren theoretischen Überlegungen zu mehrfachen ICG-Injektionen (siehe 5.4.).

Die Tabelle 9 orientiert über uns bekannte Literatur zu der Problematik der Leberdurchblutung bei Hyperthermie. Danach zeigt sich, daß bei den verschiedenen Arten der Überwärmung die Leberdurchblutung zumeist abnimmt. TRAKS und SANCETTA (104) finden keinerlei signifikante Änderung, wobei zu berücksichtigen ist, daß die Temperaturen in diesen Versuchen keine sehr starke Überwärmung erzeugten; T_{rektal} stieg nur geringgradig an. Dabei ziehen sie die Möglichkeit in Betracht, daß beim Anwenden besonders hoher Temperaturen die Leberdurchblutung bei ansteigendem HZV absinken mag.

Methoden mit lokaler Überwärmung (26, 27, 76) zeigen unregelmäßige Veränderungen und zum Teil Anstiege in der Leberdurchblutung. Dies steht keinesfalls im Gegensatz zu unseren Ergebnissen, da lokale Wärme auf die Kreislauf-

regulation andere Auswirkungen hat als eine Ganzkörperüberwärmung.

FREDERICKS und HOFFBAUER (34) und HICKS et al. (48) finden eine verminderte Ausscheidung von BSP durch die Leber bei Fieber und deuten dies als eine Einschränkung der Leberzellfunktion. Es stellt sich hierbei die Frage, ob bei einer Dosierung von 2 bzw. 5 mg/kg Körpergewicht BSP wirklich ausschließlich die Leberzellfunktion oder nicht auch gleichzeitig die Leberdurchblutung bestimmt wurde.
BRADLEY (12) bestätigt allerdings die Beobachtung einer eingeschränkten Leberfunktion bei Fieber dadurch, daß er eine stark verminderte Extraktion für BSP in der Leber findet. Die mit Hilfe der Methode einer konstanten Infusion von BSP gewonnenen Ergebnisse zeigen bei ihm gleichzeitig eine Zunahme der Leberdurchblutung an. Dies stützt unsere Annahme über die unterschiedlichen Kreislaufwirkungen eines Fiebers und einer Hyperthermie (vgl. 5.2.).

SPURR und DWYER (98) finden bei Überwärmung von Hunden abnehmende Werte für $t_{1/2}$ bei der ICG-Clearance, jedoch gleichzeitig eine ansteigende Extraktionsrate für ICG in der Leber. Daraus resultiert, daß bei diesen Versuchen die Leberdurchblutung keine signifikante Veränderung zeigt. Sie vermuten, daß diese zu Versuchen am Menschen abweichenden Befunde speziesbedingt sind. Dies unterstützt unsere Zurückhaltung in Bezug auf die Übertragung von Ergebnissen bei Tieren auf den Menschen. Da mit anästhesierten Hunden gearbeitet wurde, besteht die Möglichkeit, daß die Narkose vasomotorische Antworten unterdrückt (Übersicht bei ROWELL (92)).

Bestätigen können wir nach unseren Untersuchungen die Ergebnisse von COLLINS und KEW (20), PABST et al. (76) und ROWELL et al. (88 , 90, 91).

Autor	Versuchs-objekt	Hyperthermie	Temperatur	Test	Leberdurchblutung	Interpretation
BRADLEY (12)	Mensch	Typhus-vaccine (Fieber)		BSP (konstante Infusion)	Anstieg (gleichzeitig geringere BSP-Extraktion)	Leberzelldysfunktion
COLLINS (20)	Mensch	spez. Testbett und Anzüge	Körpertemp. 38,0° C	ICG (einzelne Injektion)	Abnahme um 23,6% ($t_{1/2}$ steigt von 3,24 auf 4,24min	Umverteilung des HZV zuungunsten des Splanchnicusgebiets
DEMLING (26)	Mensch	Wärmflasche 56° C oberes Abdomen		spez. Wärmeleitsonde	6 Mal Anstieg 6 Mal Abnahme 16 Mal gleich	Wärmeanwendung ohne einheitlichen Einfluß
DEMLING (27)	Mensch	Kataplasmen 56° C		spez. Wärmeleitsonde	nicht einheitlich (eher eine Abnahme)	
FREDERICKS (34)	Mensch	therapeutische Malaria	T_{oral} 39,4° C	BSP (einzelne Injektion)	Abnahme der BSP-Ausscheidung	Leberfunktion wird beeinträchtigt
HALES (43)	Pavian	erhöhte Raumtemperatur	Kerntemp. + 1,5 bis + 2° C	radioaktive Mikrosphären	Splanchnicusorgane -35%; Leberarterie -24%	Blutumverteilung zur Haut ohne Anstieg d. Schlagvolumens
HICKS (48)	Mensch	Fieber	T_{rektal} > 39,22°C	BSP (einzelne Injektion)	Abnahme der BSP-ausscheidung um 30,5%	verminderte Leberzellfunktion

Tab. 9: Leberdurchblutung bei Hyperthermie (Literaturübersicht).

Autor	Versuchsobjekt	Hyperthermie	Temperatur	Test	Leberdurchblutung	Interpretation
PABST (76)	Mensch	Heizkissen u. Rotlicht	T_{Haut} 50°C	Clearance von radioaktivem Goldkolloid	unregelmäßige Veränderungen	
		feuchtheiße Kataplasmen	T_{Haut} 40-50° C		Abnahme um 11%	
		Kurzwelle			Anstieg um 21,9%	
		frequenzmod. Impulsströme			Anstieg um 12%	
		hyperthermes Vollbad (40-41° C)			Abnahme um 27% gegen Luft (gegen indiff. Bad um 15%)	Abfluß aus Lebervenen vermindert; Organdurchblutung zugunsten Hautdurchblutung gedrosselt
ROWELL (88)	Mensch	43,33°C Luft	T_{rektal} 37,4° C	ICG (einzelne Injektion)	Abnahme um 7,7% ($t_{1/2}$ von 3,01 auf 3,26 min	Zunahme der Hautdurchblutung ohne zusätzlichen Anstieg des HZV
ROWELL (90)	Mensch	wasserdurchströmte Anzüge	T_{Haut} 40,5° C	ICG (konstante Infusion)	Abnahme um 15% bis 60%	Anstieg d. Blutflusses wird zur Haut und evtl. zum Muskel geleitet
ROWELL (91)	Mensch	wasserdurchströmte Anzüge	T_{Haut} 40,5° C	ICG (konstante Infusion)	Abnahme von 1,4 auf 0,9 l/min	Gefäßwiderstand steigt im Splanchnicusbereich als Reflex auf Hitze
SPURR (98)	Hund	spez. Gummidecken 65° C	T_{rektal} max. 43°C	ICG (einzelne Injektion)	keine Änderung (gleichzeitig verlängerte $t_{1/2}$)	speziesbedingt keine Änderung; evtl. extrahepat. Mechanismus oder geänderter ICG-Transfer
TRAKS (104)	Mensch	36,7° C Luft	T_{rektal} +0,78° C	BSP (konstante Infusion)	keine signifikante Änderung	

Forts. der Tab. 9: Leberdurchblutung bei Hyperthermie (Literaturübersicht).

Um eine Aussage in Bezug auf unsere Werte $t_{1/2}$ und K von ICG machen zu können, sehen wir uns zuerst einmal die von verschiedenen Autoren gefundenen Werte unter Normalbedingungen an (Tabelle 10). Unsere Daten liegen demnach im Durchschnitt im mittleren Bereich dieser angegebenen Werte.

Autor	$t_{1/2}$	K
UTSCH (IB 15)	2,92 min	0,239
(IB 50)	3,20 min	0,217
(ÜB 15)	3,52 min	0,200
(ÜB 50)	3,10 min	0,223
HUNTON (51)		0,259
LEEVY (65)	< 5 min	
PAUMGARTNER (77)		0,285
PAUMGARTNER (78)		0,260
RAPAPORT (84)	4,1 min	(0,169)
REEMTSMA (85)		0,232
ROWELL (88)	3,0 min	0,235
WIEGAND (110)	3,8 min	(0,182)

Tab. 10: Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) und Verschwindekonstante (K) von Indocyaningrün während unserer Immersionen und unter Normalbedingungen bei anderen Autoren. Die eingeklammerten Werte für K wurden aus den Angaben für $t_{1/2}$ berechnet.

Bei orientierenden Untersuchungen an 5 Versuchspersonen mit je einmaliger Messung unter nicht exakt standardisierter Hyperthermie in Wasser fanden PABST et al. (76) im Vergleich zu thermoindifferenten Bädern eine Abnahme der Leberdurchblutung um 15%. Die vergleichbare Verände-

rung bei uns ist die Abnahme von IB 15 nach ÜB 15 (Abb. 20) um durchschnittlich 16,5%. Dieser Wert mag allerdings noch leicht unterschätzt sein, denn ROWELL et al. (88) finden bei abnehmender Leberdurchblutung eine ansteigende Extraktionsrate für ICG in der Leber.
Im Vergleich zu Luft beobachteten PABST et al. (76) in Wasser eine Verringerung der Leberdurchblutung um 12%. Mit unseren - allerdings mehr orientierenden Untersuchungen - im Trockenen an 4 Vpn können wir diesen Befund eigentlich nur bedingt bestätigen. In der 15. Bademinute liegt die Leberdurchblutung um 9,6% über den Werten im Trockenen (Abb. 23), in der 50. Bademinute dann allerdings ist sie um 3,5% unter die vergleichbaren Werte des IB abgesunken (Abb. 24).

COLLINS und KEW (20) und ROWELL et al. (88, 90, 91), die andere Formen der Hyperthermie einsetzen, finden bei erhöhten Körpertemperaturen ebenfalls eine Abnahme der Leberdurchblutung.

Der Deutung sowohl von PABST et al. (76) als auch ROWELL et al. (88), daß die Zunahme der Hautdurchblutung bei Überwärmung zu Lasten der Organdurchblutung geht, schließen wir uns an. Allerdings darf man nicht einfach davon ausgehen, daß bei hoher Hauttemperatur auch die Hautdurchblutung erhöht ist, denn JOHNSON und PARK (55) schließen aus Untersuchungen an 8 gesunden Vpn, daß die Reflexantwort der Hautdurchblutung auf steigende T_{Haut} auch von der Kerntemperatur abhängig sei.
PROPPE (82) stellt fest, daß eine erhöhte T_{Haut} die Hautdurchblutung signifikant beeinflußt. Er untersucht bei erhöhter Bluttemperatur (gemessen in der a. axillaris), ohne spezielle Messungen der Kerntemperatur vorzunehmen. Da bei unseren Überwärmungsbädern jeweils auch die Rektaltemperatur erhöht war, spielt diese mögliche Einschränkung keine Rolle, so daß wir davon ausgehen können, daß bei der erhöhten T_{Haut} auch die Hautdurchblutung angestiegen war.

PREC et al. (81) schließen aus Experimenten an Hunden, daß die Kreislaufveränderungen unter akuter Hyperthermie von einem erhöhten Blutbedarf der Gewebe abhängen, der zu einer Zunahme der Blutmenge in diesen Gebieten führt. Da das zirkulierende Blutvolumen und der venöse Rückstrom nicht anteilmäßig ansteigen, sondern sich sogar vermindern können, tritt ein Abfall des HZV auf. Um Blutdruck und Blutzirkulation aufrecht zu erhalten, müsse demnach eine Vasokonstriktion auftreten.

Nun haben wir in unseren Versuchen über die einfache Überwärmung hinausgehend auch die Situation beim Abkühlen des Badewassers untersucht. Dabei zeigt sich ein signifikanter Wiederanstieg der Leberdurchblutung (Abb. 19) um 11,3% auf einen Wert, der sogar knapp über dem Kontrollwert bei IB 50 (Abb. 21) liegt. Dies paßt sehr gut zu Feststellungen von ROWELL (92), daß bei Konstriktion dilatierter Hautvenen das Blut nach zentral verschoben wird. Als Folge davon ist ein Anstieg der Leberdurchblutung sehr gut denkbar.
Diese Blutverschiebung könnte nun aber auch die Ursache für die auch noch nach der Abkühlung weiter ansteigende T_{rektal} sein. GRAYSON (37) findet bei spontaner Vasokonstriktion der Haut, bzw. bei Anstieg von T_{rektal} eine Temperaturerhöhung im Kolostomiegewebe als Zeichen einer Vasodilatation; dagegen sinkt die Temperatur bei Körpererwärmung sogar ab (als Zeichen einer Vasokonstriktion?). Eine sehr enge oder gar ausschließliche Abhängigkeit der ICG-Clearance von T_{rektal} ist damit von vorneherein nicht wahrscheinlich; der gleichzeitigen Durchblutung der Haut kommt eine entscheidende Rolle zu. Die von uns durchgeführten Korrelationen zwischen $\Delta t_{1/2}$ und ΔT_{rektal} in den Abbildungen 25 und 28 zeigten dementsprechend keinen eindeutigen Befund.
Auch für die ΔPF (Abb. 27 und 30) und für ΔAOZ (Abb. 31 bis 34) ließ sich kein Zusammenhang mit der ICG-Clearance her-

stellen. Dieser Befund steht im Einklang zu Ergebnissen von PAUMGARTNER et al. (77), die keine Korrelation zwischen ICG-Clearance und Herzzeitvolumen feststellen können, und von CULBERTSON et al. (23), die bei Veränderung der Körperlage keine direkte Beziehung zwischen geänderter Leberdurchblutung und Pulsfrequenz finden.
Für unsere Versuche ist dies leicht verständlich, denn das HZV ist im Überwärmungsbad sowohl für die Situation ÜB 15 (erhöhte T_{oral} bei gering erhöhter T_{rektal}) als auch für ÜB 50 (abgesenkte T_{oral} bei erhöhter T_{rektal}) erhöht, so daß sich Verschiebungen in der Blutverteilung nicht durch das HZV zeigen müssen.

Für Vergleiche der Leberdurchblutung spielt es durchaus eine Rolle, in welcher Körperlage die Versuche durchgeführt werden. Zum einen ändert sich das Plasmavolumen je nach der Position der Probanden (28, 42), zum anderen sinkt die Leberdurchblutung allein durch das Aufrichten aus der horizontalen Lage (12, 23, 27). Nach 15 Minuten Stehen nahm die Leberdurchblutung im Vergleich zum Liegen um 37% ab (24). Dies kann eine vom sympathischen Nervensystem des Splanchnicusbereiches vermittelte vasokonstriktorische Antwort der Pfortader auf die aufrechte Position sein (111).

Bei der Verwendung von $t_{1/2}$ und K als Maß für die Leberdurchblutung ist zu beachten, daß neben der richtigen Dosierung von ICG (siehe 5.4.) prinzipiell unter verschiedenen Versuchsbedingungen die Extraktionsrate für ICG in der Leber gleich sein sollte, da durch deren Änderung Fehldeutungen in Bezug auf die Durchblutung resultieren würden. DUNK et al. (30) weisen auf diese Problematik besonders hin, denn eine nach intravenöser Ranitidingabe abnehmende Extraktionsrate für ICG in der Leber täuscht eine erniedrigte Leberdurchblutung vor. Hier ist also die verlängerte $t_{1/2}$ Folge der veränderten ICG-Elimination. SPURR und DWYER (98) finden bei überwärmten Hunden eine erhöhte Extraktionsrate, und ROWELL et al. (89) finden dies bei einer abnehmenden Leberdurchblutung.

Wenn wir diese Ergebnisse auf unsere Versuche übertragen, bedeutet das, daß eher damit zu rechnen ist, daß unter der Überwärmung die Extraktionsrate zunähme. Wir stellten nun unter Hyperthermie zunehmende Werte für $t_{1/2}$ fest, was einer Abnahme der Leberdurchblutung entspricht. Eine Zunahme der Extraktionsrate würde jedoch zu abnehmenden $t_{1/2}$ führen. Die Aussage unserer Ergebnisse wird also auf keinen Fall verfälscht; im Gegenteil ist in diesem Fall eher mit einer noch stärker verminderten Leberdurchblutung zu rechnen. Allerdings können ROWELL et al. (91) bei Überwärmung keine veränderte Extraktionsrate für ICG in der Leber feststellen, so daß diese Bedenken über Fehleinschätzungen unserer Resultate eventuell gegenstandslos werden.

Eine mögliche Erklärung, wie es zu den Veränderungen der Leberdurchblutung unter Überwärmung kommt, liefern Untersuchungsergebnisse von KIM et al. (60), die Krebspatienten in einem speziellen, von 45° C heißem Wasser durchströmten Anzug auf eine Kerntemperatur von 41,8° C erwärmen. Bei der Ausgangstemperatur liegt der Plasmaspiegel von Noradrenalin in den Hautvenen über dem in der Pulmonalarterie und a. radialis gemessenen Wert. Bei Überwärmung war der Anstieg im gemischt-venösen und arteriellen Blut signifikant größer als in den Hautvenen. Es wird der Schluß gezogen, daß während der Hyperthermie die Sympathikusaktivität der Haut abnimmt und in anderen Regionen gleichzeitig zunimmt. Somit sei die veränderte sympathische Aktivität beim Menschen die Ursache für hämodynamische Änderungen.
Immerhin hatten schon ROWELL et al. (91) festgestellt, daß fallender Blutdruck und daraus resultierende Barorezeptorenstimulation nicht die Hauptursache für den Anstieg des Widerstandes in den Splanchnicusgefäßen unter Überwärmung sein kann. Die Vermutung war die, daß es sich um eine Reflexantwort der Gefäße auf Hitzestreß handeln könnte.

ESCOURROU et al. (32) konnten nicht nachweisen, daß das Renin-Angiotensin-System die führende Rolle bei der Vasokonstriktion der Splanchnicusgefäße unter Hyperthermie spiele. Sie vermuten ebenfalls, daß bei starker Hitzebelastung die neurale Vasokonstriktion im Vordergrund stehe.

5.5.4. Laborchemische Befunde

Beim indifferenten Bad stellten wir eine Abnahme des Hämatokrits um 6,2% fest (Tab. 7). Andere Versuchsreihen aus unserem Arbeitskreis fanden eine relative Abnahme um 1,8% bzw. um 1,1% (100). Die größere Abnahme bei den eigenen Versuchen könnte von der Flüssigkeitszufuhr herrühren. KHOSLA und DuBOIS (59) finden bei indifferenten Bädern mit einer Temperatur von 33° C auch ohne Flüssigkeitszufuhr einen sinkenden Hämatokritwert; im weiteren Verlauf tritt jedoch durch Einsetzen der Diurese eine Hämokonzentration auf. Als Erklärung für die anfängliche Hämodilution wird eine während der Immersion auftretende Verschiebung intrazellulären Wassers in die Blutbahn angeführt. Einen Anstieg des Hämatokrits können wir auch bei einigen Vpn zum Ende des Bades hin beobachten.
GREENLEAF et al. (40), die 8 Stunden dauernde Immersionen bei 34,4° C durchführen, stellen eine Abnahme des Blutvolumens um 0,55 Liter fest, wobei 78% aus dem Plasma- und 22% aus dem Erythrozytenvolumen herstammen. Den abnehmenden Hk- und Hb-Wert sehen sie als Folge des sinkenden Plasmavolumens. Es wird eine Verschiebung von Flüssigkeit aus dem Extrazellulärraum in den intrazellulären Raum vermutet.
Um dies mit unseren Ergebnissen vergleichen zu können, muß man feststellen, daß die Flüssigkeitsaufnahme innerhalb der 8 Stunden Immersion 1,8 Liter betrug und die Urinmenge fast 3 Liter. Ursächlich für die zunehmende Diurese

wird das bei Wasserimmersion um 700 ml ansteigende zentrale Blutvolumen angesehen. Die Ergebnisse stehen nicht im Gegensatz zu unseren Befunden, da durch die längere Untersuchungsdauer die Diurese in den Vordergrund tritt, während bei uns die anfängliche Flüssigkeitsverschiebung von intra- nach extrazellulär eine Rolle spielt.

Im Überwärmungsbad steigt bei uns der Hämatokrit um 3,8%. Die entsprechenden Veränderungen bei ähnlichen Bädern in unserem Arbeitskreis sind in der Tabelle 11 aufgeführt.

Autor	Hk	Leuko
UTSCH	+3,8%	+ 3,4%
AHRENS (1)	+2,6%	+ 9,8%
BORK-WÖLWER (10)	+3,1%	+ 9,6%
STÖCKLE (100)	+2,8%	+11,0%
STÖRKEL (101)	+6,8%	+11,2%

Tab. 11: Prozentuale Veränderungen von Hämatokrit (Hk) und Leukozyten (Leuko) während Hyperthermie in Wasser.

MYHRE und ROBINSON (73) finden bei Versuchen in trockener Hitze ohne Flüssigkeitsersatz einen Anstieg des Hk von durchschnittlich 42,9% auf 45,3%, das ist eine relative Zunahme um 5,6%. Mit Flüssigkeitsersatz betrug sie immer noch 1,4%. Nach ihren Untersuchungen ist die Abnahme des Plasmakompartments größer als die des Körpers insgesamt. Dagegen sei der Wasserverlust der Zellen nur sehr gering. Der Hämoglobinwert steigt bei diesen Versuchen ohne Flüssigkeitsersatz um 7,1%, mit Flüssigkeitszufuhr um 2,8%. Bei den eigenen Versuchen können wir bis zur 35. Minute nur eine Zunahme um 1,5% feststellen (Tab. 7).

PREC et al. (81), die Hunde 2 Stunden lang mit Strahlungswärme auf 42° C erhitzten, finden keinen speziellen Trend im Verhalten des arteriellen Hämatokrits.

JANKOWIAK et al. (54) stellen nach Bädern von 42° C einen fallenden Hk fest. Es wird eine Verkleinerung des Extrazellulärraumes und ein abnehmender Wassergehalt der Blutkörperchen nachgewiesen. Die Hk-Veränderung wird als eine Folge der Wasserverschiebung ins Plasma, ausgelöst durch den thermischen Reiz, gedeutet.
Ähnliche Befunde erheben HARRISON et al. (45), die ihre Untersuchungen bei Arbeit unter hohen Raumtemperaturen durchführen.

OHIRA et al. (74) stellen bei Saunabädern von 30 min Dauer bei 75° C ohne Flüssigkeitszufuhr einen Anstieg des Hk um 2,6% fest. Er ist geringer als der Anstieg von Hb oder Ery, da eine signifikante Schrumpfung der Zellen auftrat.

COLLINS und KEW (20) zeigen bei Überwärmung einen Anstieg des Hk von 43,1 auf 43,8% auf. Van BEAUMONT et al. (6) stellen bei Versuchen mit 58° C Lufttemperatur in den ersten 25 Minuten eine Abnahme des Hk von 37,3% auf 36,7%, jedoch bis zur 135. Minute einen Anstieg auf 38,9% fest. Der Hb nimmt in diesem Zeitraum von 14,7 auf 15,8 g/100 ml zu.

Die Leukozytenwerte steigen während unserer Überwärmungsbäder nur geringfügig an (um 3,4%). In unserem Arbeitskreis fanden sich Anstiege bis zu 11,2% (Tab. 11); sämtliche lagen über den in dieser Arbeit gemessenen Werte.

BERTOUCH et al. (7) zeigen eine gewisse Tagesrhythmik für Lymphozyten auf. Daß eine solche Ursache für die bei uns auftretenden Schwankungen unwahrscheinlich ist, zeigen die im IB entgegengesetzten Verläufe der Werte, die jedoch zu denselben Tageszeiten bestimmt wurden.

Die plasmatischen Konzentrationen der Leberfermente (GOT, GPT, GGT, AP) zeigten während der Hyperthermie keine eindeutigen Veränderungen (Tab. 7). Wahrscheinlich bedeutet eine Hyperthermie dieses Außmaßes keine wesentliche Belastung für die Leberzellen.
WILLS et al. (112) schildern für eine Hyperthermie von 40° C keine Änderungen von GOT und AP; allerdings zeigen sich lichtmikroskopisch Schäden an den Leberzellen.
HUBBARD et al. (50) stellen bei Ratten 24 Stunden nach körperlicher Anstrengung erhöhte Transaminasen fest.

KEW et al.(58) untersuchen die Leber nach dem Auftreten eines Hitzschlages. 24 bis 96 Stunden nach dem Ereignis finden sich Veränderungen der Leber, die wahrscheinlich durch die hohe Gewebetemperatur, aber auch als Konsequenz einiger komplizierender Faktoren wie z.B. Hypoxie und Hämolyse auftreten sollen.

6. Abschließendes Urteil und neue Fragen

Wir konnten zeigen, daß während der Hyperthermie in Wasser bei erhöhter Hauttemperatur und bei einem vermehrten Strom-Zeit-Volumen die Durchblutung der Leber signifikant vermindert ist im Vergleich zu Bädern mit einer thermisch indifferenten Temperatur. Das Ausmaß dieser verringerten Durchblutung (-16,5%) entspricht Ergebnissen aus ähnlichen Untersuchungen von PABST et al. (76) und Überwärmungen mit wasserdurchströmten Anzügen von ROWELL et al. (90).
Beim Abkühlen des Badewassers nach 40 Minuten Überwärmung erreicht die Leberdurchblutung die bei indifferenter Immersion gemessene Höhe. In diesem Fall ist die Hauttemperatur niedrig, jedoch sind das Strom-Zeit-Volumen und die Rektaltemperatur noch erhöht.
Wir folgern daraus, daß bei der Hyperthermie in Wasser die Durchblutung der Leber zugunsten der Hautdurchblutung gedrosselt wird. Diese Blutumverteilung wird bei einer Umkehrung der Temperaturverhältnisse zwischen Haut und Körperkern entsprechend ebenfalls verändert, so daß jeweils die stärker erwärmte Region mehr durchblutet wird. Unter teleologischen Gesichtpunkten erscheint diese Art der Verteilung der benötigten Blutmenge sinnvoll, da hierdurch eine Regulation möglich ist, die keine zusätzlichen Mechanismen benötigt.
Nun wäre es interessant zu untersuchen, wie sich die Durchblutung bei sowohl erhöhter Rektal- als auch erhöhter Hauttemperatur verhält. Diesen Zustand hätten wir z.B. bei einem Überwärmungsbad mit gleichzeitig vorliegendem Fieber oder bei einer Hyperthermie im elektromagnetischen Feld vor uns.

Im Verlauf der indifferenten Bäder nahm die Leberdurchblutung signifikant um 9,1% ab. Inwiefern hier die Ursache in der Wirkung des hydrostatischen Druckes zu suchen ist, wollen wir offen lassen.

Für die Anwendung der Überwärmungsbäder in der Therapie verschiedener Erkrankungen können wir aufgrund unserer Ergebnisse sagen, daß sie bei Personen, für die eine Verringerung der Leberdurchblutung von Nachteil ist, mit Vorbehalt eingesetzt werden sollten. Es ist bekannt, daß Menschen mit einem Leberschaden (z.B. Leberzirrhose) ohnehin eine geringere Leberdurchblutung aufweisen (68, 85, 106, 110). Es wäre allerdings noch nachzuweisen, ob ein bei diesen Personen angewendetes Überwärmungsbad tatsächlich die Leberdurchblutung weiter vermindert.

Ein weiterer Gesichtspunkt liegt darin, daß in der Onkologie eine Behandlung mittels Hyperthermie oft gleichzeitig mit Medikamenten eingesetzt wird. Bei diesen Überwärmungen werden sehr hohe Temperaturen erreicht, und es wäre dann von Bedeutung, einen unter Umständen veränderten hepatischen Abbau dieser Stoffe einschätzen zu können.

7. Literaturverzeichnis

1. AHRENS, G.:
Zur Temperaturabhängigkeit einiger kreislauf- und atemphysiologischer Meßwerte bei einem standardisierten Überwärmungsbad.
Dissertation Frankfurt am Main 1975

2. ARBORELIUS, M.,JR., U. BALDIN und B. LILIA:
Haemodynamic changes in man during immersion with the head above water.
Aerospace Med. 43, 592-598, 1972

3. ATHIUS, E. und P. BONDEL:
Clinical fever: Its history, manifestations and pathogenesis.
Federation Proc. 38, 57-63, 1979

4. BACKHAUS, R.:
Sudomotorische und diuretische Reaktion bei repetetiver Hyperthermie.
Dissertation Frankfurt am Main 1982

5. BANASZAK, E.F., W.J. STEKIEL, R.A. GRACE und J.J. SMITH:
Estimation of hepatic blood flow using a single injection dye clearance method.
Am. J. Physiol. 198, 877-880, 1960

6. van BEAUMONT, W., S. UNDERKOFLER und S. van BEAUMONT:
Erythrocyte volume, plasma volume, and acid-base changes in exercise and heat dehydration.
J. Appl. Physiol. 50, 1255-1262, 1981

7. BERTOUCH, J.V., P.J. ROBERTS-THOMSON und J. BRADLEY:
Diurnal variation of lymphocyte subsets identified by monoclonal antibodies.
Brit. med. J. 286, 1171-1172, 1983

8. BIRTCH, A.G., B.H. CASEY und R.M. ZAKHEIM:
Hepatic blood flow measured by the krypton-85 clearance technique.
Surgery 62, 174-180, 1967

9. BLIGH, J.:
Temperature regulation in mammals and other vertebrates.
North-Holland Publ. Co., Amsterdam 1973

10. BORK-WÖLWER, L.:
Periphere T-Lymphozytopenie bei einem standardisierten Überwärmungsbad.
Dissertation Frankfurt am Main 1979

11. BRADLEY, S.E., F.J. INGELFINGER, G.P. BRADLEY und J.J. CURRY:
The estimation of hepatic blood flow in man.
J. Clin. Invest. 24, 890-897, 1945

12. BRADLEY, S.E.:
Variations in hepatic blood flow in man during health and disease.
New Engl. J. Med. 240, 456-461, 1949

13. BRÜCK, K.:
Thermoregulation.
In: STURM, A. und W. BIRKMAYER (Hrsg.):
Klinische Pathologie des vegetativen Nervensystems. Bd.I.
Fischer, Stuttgart 1976, S. 333-362

14. BUCHALI, K., H.B. ZIMMERMANN, W.R. DIETERICH, D. STRANGFELD, W. RÖMISCH, A. BOCK und H.J. CORRENS:
Bestimmung der Leberdurchblutung nach Inhalation von ^{133}Xenon.
Radiobiol. Radiother. 20, 301-304, 1979

15. BUSCH, H.P.:
Untersuchungen zur hormonellen Regulation unter Hyperthermie ohne pharmakologische Belasung und unter Alpha- und Beta-Rezeptorenblockade.
Dissertation Frankfurt am Main 1983

16. CABANAC, M.:
Temperature regulation.
Ann. Rev. Physiol. 37, 415-439, 1975

17. CAESAR, J., S. SHALDON, L. CHIANDUSSI, L. GUEVARA und S. SHERLOCK:
The use of indocyanine green in the measurement of hepatic blood flow and as a test of hepatic function.
Clin. Sci. 21, 43-57, 1961

18. CHASIS, H., J. REDISH, W. GOLDRING, H.A. RANGES und H.W. SMITH:
The use of sodium p-aminohippurate for the functional evaluation of the human kidney.
J. Clin. Invest. 24, 583-588, 1945

19. CHERRICK, G.R., S.W. STEIN, C.M. LEEVY und C.S. DAVIDSON:
Indocyanine green: Observations on its physical properties, plasma decay, and hepatic extraction.
J. Clin. Invest. 39, 592-600, 1959

20. COLLINS, K.J. und J.D. KEW:
Secretion and metabolism of cortisol and aldosterone during controlled hyperthermia.
J. Physiol. 292, 1-14, 1979

21. COMBES, B:
Simultaneous estimation of hepatic blood flow in dogs by means of J^{131} labeled rose bengal (J^{131}RB) and bromsulphalein (BSP).
Circulation 18, 705, 1958

22. COOKE, A.R., D.D. HARRISON und A.P. SKYRING:
Use of indocyanine green as a test of liver function.
Amer. J. Digest. Dis. 8, 244-250, 1963

23. CULBERTSON, J.W., R.W. WILKINS,F.J. INGELFINGER und S.E. BRADLEY:
The effect of the upright posture upon hepatic blood flow in normotensive and hypertensive subjects.
J. Clin. Invest. 30, 305-311, 1951

24. DANESHMEND, T.K., L. JACKSON und C.J.C. ROBERTS:
Physiological and pharmacological variability in estimated hepatic blood flow in man.
Br. J. clin. Pharmac. 11, 491-496, 1981

25. DASTRE, A.F. und J.P. MORAT:
Influence du sang asphyxique sur l'appareil nerveux de la circulation.
Arch. Physiol. Norm. Pathol. 3 (Ser. 3), 1-45, 1884

26. DEMLING, L. und R. GROMOTKA:
Darm- und Pfortaderdurchblutung des Menschen unter dem Einfluß konservativer Behandlung.
Klin. Wschr. 37, 1133-1138, 1959

27. DEMLING, L. und R. GROMOTKA:
Über den Einfluß von heißen Kataplasmen und Bettruhe auf die Durchblutung der menschlichen Leber in therapeutischer Sicht.
Klin. Wschr. 38, 599-602, 1960

28. DIAZ, F.J., D.R. BRANSFORD, K. KOBAYASHI, S.M. HORVATH und R.G. McMURRAY:
Plasma volume changes during rest and exercise in different postures in a hot humid environment.
J. Appl. Physiol. 47, 798-803, 1979

29. DICKSON, J.A., A. MacKENZIE und K. McLEOD:
Temperature gradients in pigs during whole-body hyperthermia at 42° C.
J. Appl. Physiol. 47, 712-717, 1979

30. DUNK, A.A., W.J.JENKINS, A.K. BURROUGHS, R.P. WALT, T.O.K. OSUAFOR, S. SHERLOCK, S. MACKIE und R. DICK:
The effect of ranitidine on the plasma clearance and hepatic extraction of indocyanine green in patients with chronic liver disease.
Br. J. clin. Pharmac. 16, 117-120, 1983

31. EICHLER, J., P. HUTZSCHENREUTER und I. ROSENBLADT:
Das Verhalten biologischer Konstanten bei experimenteller Überwärmung.
Anaesthesist 18, 210-215, 1969

32. ESCOURROU, P., P.R. FREUND, L.B. ROWELL und D.G. JOHNSON:
Splanchnic vasoconstriction in heat-stressed men: role of renin-angiotensin system.
J. Appl. Physiol. 52, 1438-1443, 1982

33. FOX, I.J., L.G.S. BROOKER, D.W. HESELTINE und E.H. WOOD:
A new dye for continuous recording of dilution curves in whole blood independent of variations in blood oxygen saturation.
Circulation 14, 937-938, 1956

34. FREDERICKS, M.G. und F.W. HOFFBAUER:
A study of hepatic function in therapeutic malaria.
J. Am. Med. Assoc. 128, 495-499, 1945

35. GEIGY:
Wissenschaftliche Tabellen. 7. Auflage
Documenta Geigy Pharmazeutika, Wehr/Baden 1973

36. GRAINGER, S.L., P.W.N. KEELING, I.M.H. BROWN, J.H.MARIGOLD und R.P.H. THOMPSON:
Clearance and non-invasive determination of the hepatic extraction of indocyanine green in baboons and man.
Clin. Sci. 64, 207-212, 1983

37. GRAYSON, J.:
Vascular reactions in the human intestine.
J. Physiol. 109, 439-447, 1949

38. GRAYSON, J.:
The measurement of intestinal blood flow in man.
J. Physiol. 114, 419-434, 1951

39. GRAYSON, J. und T. KINNEAR:
Observations on temperature, blood flow and heat production in the human liver in relation to environment and to glucose and insulin administration.
Clin. Sci. 22, 125-140, 1962

40. GREENLEAF, J.E., E. SHVARTZ, S. KRAVIK und L.C. KEIL:
Fluid shifts and endocrine responses during chair rest and water immersion in man.
J. Appl. Physiol. 48, 79-88, 1980

41. GREENWAY, C.V. und R.D. STARK:
Hepatic vascular bed.
Physiol. Rev. 51, 23-65, 1971

42. HAGAN, R.D., F.J. DIAZ und S.M. HORVATH:
Plasma volume changes with movement to supine and standing positions.
J. Appl. Physiol. 45, 414-418, 1978

43. HALES, J.R.S., L.B. ROWELL und R.B. KING:
Regional distribution of blood flow in awake heat-stressed baboons.
Am. J. Physiol. 237, H705-H712, 1980

44. HAMMEL, H.T.:
Regulation of internal body temperature.
Ann. Rev. Physiol. 30, 641-710, 1968

45. HARRISON, M.H., R.J. EDWARDS und D.R. LEITCH:
Effect of exercise and thermal stress on plasma volume.
J. Appl. Physiol. 39, 925-931, 1975

46. HENSEL, G.:
Kreislaufreaktionen unter thermischer Belastung. Herzzeitvolumen und Durchblutung des Beines bei steigenden Raumtemperaturen.
Z. Kreislaufforschg. 55, 359-372, 1966

47. HENSEL, H.:
Thermoreceptors.
Annal. Rev. Physiol. 36, 233-249, 1974

48. HICKS, M.H., H.P. HOLT, J.L. GUERRANT und B.S. LEAVELL:
The effect of spontaneous and artificially induced fever on liver function.
J. Clin. Invest. 27, 580-587, 1948

49. HOLLENBERG, M. und J. DOUGHTERY:
Liver blood flow measured by portal venous and hepatic arterial routes with Kr^{85}.
Am. J. Physiol. 210, 926-932, 1966

50. HUBBARD, R.W., R.E.L.CRISS, L.P. ELLIOT, C. KELLY, W.T. MATTHEW, W.D. BOWERS, I. LEAV und M. MAGER:
Diagnostic significance of selected serum enzymes in a rat heatstroke model.
J. Appl. Physiol. 46, 334-339, 1979

51. HUNTON, D.B., J.L. BOLLMAN und H.N. HOFFMAN:
Hepatic removal of indocyanine green.
Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 35, 752-755, 1960

52. HUNTON, D.B., J.L. BOLLMAN und H.N. HOFFMAN:
The plasma removal of indocyanine green and sulphobromophthalein: Effect of dosage and blocking agents.
J. Clin. Invest. 40, 1648-1655, 1961

53. INGELFINGER, F.J., S.E. BRADLEY, A.I. MENDELOFF und P. KRAMER:
Studies with bromsulphalein.
I. Its disappearance from the blood after a single intravenous injection.
Gastroenterology 11, 646-657, 1948

54. JANKOWIAK, J., J. RACHLEWICZ, Z. TYŚPER und A. WOJTCZAK POZNAŃ:
Der Wasserhaushalt des Organismus bei Überwärmungsbädern nach Waliński.
Schriftenreihe der ärztlichen Fortbildung, Bd. VI: Physikalische Therapie und Balneologie. S. 239-251
VEB Verlag Volk und Gesundheit Berlin 1959

55. JOHNSON, J.M. und M.K. PARK:
Reflex control of skin blood flow by skin temperature: role of core temperature.
J. Appl. Physiol. 47, 1188-1193, 1979

56. KEMMERER, K.:
Emotionaler Streß bei Hyperthermie. Zur zentral dämpfenden Wirkung des Beta-Rezeptorenblockers Bunitrolol.
Dissertation Frankfurt am Main 1982

57. KETTERER, S.G., B.D. WIEGAND und E. RAPAPORT:
The excretion of indocyanine green and its use in the estimation of hepatic blood flow.
Clin. Res. 7, 71, 1959

58. KEW, M.C., O.T. MINICK, R.M. BAHU, R.J. STEIN und G. KENT:
Ultrastructural changes in the liver in heatstroke.
Am. J. Pathol. 90, 609-618, 1978

59. KHOSLA, S.S. und A.B. DuBOIS:
Fluid shifts during initial phase of immersion diuresis in man.
J. Appl. Physiol. 46, 703-708, 1979

60. KIM, Y.D., C.R. LAKE, D.E. LEES, W.H. SCHUETTE, J.M. BULL, V. WEISE und I.J. KOPIN:
Hemodynamic and plasma catecholamine responses to hyperthermic cancer therapy in humans.
Am. J. Physiol. 237, H570-H574, 1979

61. KLEMPT, H.-W. und F. BENDER:
Lehrbuch und Atlas der Farbstoffverdünnungstechnik.
Beiträge zur Kardiologie und Angiologie Bd. 25
Steinkopff, Darmstadt 1978

62. KLUGER, M.J.:
Fever. Biology, evolution and function.
Princeton University Press, New Yersey 1979

63. KÖHL, F., K. DIRNAGL und H. DREXEL:
Kreislaufanalysen in der Anfangsphase des Bades.
Arch. physikal. Ther. 18, 399-405, 1966

64. KRUSEN, F.H. und E.C. ELKINS:
Fever therapy by physikal means.
J. Am. Med. Assoc. 112, 1689-1696, 1939

65. LEEVY, C.M., S.W. STEIN, G.R. CHERRICK und C.S. DAVIDSON:
Indocyanine green Clearance: A test of liver excretory function.
Clin. Res. 7, 290, 1959

66. LEEVY, C.M., C.L. MENDENHALL, G.R. CHERRICK und C.S. DAVIDSON:
Estimation of hepatic blood flow from plasma decay of indocyanine green.
Clin. Res. 8, 202, 1960

67. LEEVY, C.M., C.L. MENDENHALL, W. LESKO und M.M. HOWARD:
Estimation of hepatic blood flow with indocyanine green.
J. Clin. Invest. 41, 1169-1179, 1962

68. LEEVY, C.M., F. SMITH, J. LONGUEVILLE, G. PAUMGARTNER und M.M. HOWARD:
Indocyanine green clearance as a test for hepatic function.
J. Am. Med. Assoc. 200, 236-240, 1967

69. MATEJ, M., J. BRAZDOVICOVÁ, J. DOBIS und P. SUTÁK:
Untersuchungen über die Wirkung der Sauna auf die Nierenfunktion.
Sauna-Archiv 3, 1-12, 1979

70. MÜLLER, C.:
Zur sudomotorischen Reaktion bei standardisierter Hyperthermie.
Dissertation Frankfurt am Main 1979

71. MÜLLER, O.:
Über die Blutverteilung im menschlichen Körper unter dem Einfluß thermischer Reize.
Dtsch. Arch. klin. Med. 82, 547-585, 1905

72. MURRAY, J.F., J. RAFFERTY und R. MADDOX:
Measurement of hepatic blood flow in dogs by the indicator dilution technic using indocyanine green.
Clin. Res. 7, 71, 1959

73. MYHRE, L.G. und S. ROBINSON:
Fluid shifts during thermal stress with and without fluid replacement.
J. Appl. Physiol. 42, 252-256, 1977

74. OHIRA, Y., R.N. GIRANDOLA, D.R. SIMPSON und S. IKAWA:
Responses of leukocytes and other hematologic parameters to thermal dehydration.
J. Appl. Physiol. 50, 38-40, 1981

75. OHNHAUS, E.E.:
Methods of the assessment of the effect of drugs on liver blood flow in man.
Br. J. clin. Pharmac. 7, 223-229, 1979

76. PABST, H.W., P.PELLER und W. BEHRINGER:
Isotopenstudien über die Leberdurchblutung und ihre Beeinflußbarkeit.
Klin. Wschr. 40, 505-512, 1962

77. PAUMGARTNER, G., J. LONGUEVILLE und C.M. LEEVY:
Bestimmung der Indocyaningrünclearance mittels dichromatischer Ohrdensitometrie zur Beurteilung der Leberfunktion.
Wiener Zeitschr. f. Innere Med. 6, 227-235, 1967

78. PAUMGARTNER, G.:
The handling of indocyanine green by the liver.
Schweiz. Med. Wschr. 105, Suppl. 1, 1-30, 1975

79. PEARSON, R.M.:
Methods for the assessment of the effects of drugs on renal blood flow.
Br. J. clin. Pharmac. 7, 129-138, 1979

80. POLLAK, D.S., S. SUFIAN und T. MATSUMOTO:
Indocyanine green clearance in critically ill patients.
Surg. Gynecol. Obstet. 149, 852-854, 1979

81. PREC, O., R. ROSENMAN, K. BRAUN, R. HARRIS, S.RODBARD und L.N. KATZ:
The circulatory responses to hyperthermia induced by radiant heat.
J. Clin. Invest. 28, 301-306, 1949

82. PROPPE, D.W.:
Influence of skin temperature on central thermoregulatory control of leg blood flow.
J. Appl. Physiol. 50, 974-978, 1981

83. RADIGAN, L.R. und S. ROBINSON:
Effects of environmental heat stress and exercise on renal blood flow and filtration rate.
J. Appl. Physiol. 2, 185-191, 1949

84. RAPAPORT, E., S.G. KETTERER und B.D. WIEGAND:
Hepatic clearance of indocyanine green.
Clin. Res. 7, 289-290, 1959

85. REEMTSMA, K., G.C. HOTTINGER, A.C. DeGRAFF, JR. und O. CREECH, JR.:
The estimation of hepatic blood flow using indocyanine green.
Surg. Gynecol. Obstet. 110, 353-356, 1960

86. REES, J.R., V.J. REDDING und R. ASHFIELD:
Hepatic blood-flow measurement with xenon 133. Evidence for separate hepatic-arterial and portal-venous pathways.
Lancet II, 562-563, 1964

87. ROBERTS, N.R.,JR.:
Temperature and host defense.
Microbiol. Rev. 43, 241-259, 1979

88. ROWELL, L.B., J.R. BLACKMON, R.H. MARTIN, J.A. MAZZARELLA und R.A. BRUCE:
Hepatic clearance of indocyanine green in man under thermal and exercise stresses.
J. Appl. Physiol. 20, 384-394, 1964

89. ROWELL, L.B., J.R. BLACKMON und R.A. BRUCE:
Indocyanine green clearance and estimated hepatic blood flow during mild to maximal exercise in upright man.
J. Clin. Invest. 43, 1677-1690, 1964

90. ROWELL, L.B., G.L. BRENGELMANN, J.R. BLACKMON und J.A. MURRAY:
Redistribution of blood during sustained high skin temperature in resting man.
J. Appl. Physiol. 28, 415-420, 1970

91. ROWELL, L.B., J.-M.R. DETRY, G.R. PROFANT und C. WYSS:
Splanchnic vasokonstriction in hyperthermic man - role of falling blood pressure.
J. Appl. Physiol. 31, 864-869, 1971

92. ROWELL, L.B.:
Human cardiovascular adjustments to exercise and thermal stress.
Physiol. Rev. 54, 75-159, 1974

93. ROWELL, L.B.:
Measurements of hepatic-splanchnic blood flow in man by dye techniques.
In: BLOOMFIELD, D.A. (Hrsg.):
Dye curves. The theory and practice of indicator dilutions.
H.M. u. M. Medical and Scientific Publ., Aylesbury/Engl. 1974, S. 209-229

94. SHAPIRO, S.S. und M.B. WILK:
An analysis of variance test for normality (complete samples).
Biometrika 52, 591-661, 1965

95. SHOEMAKER, W.C., R.W. STEENBURG, L.L. SMITH und F.D. MOORE:
Experimental evaluation of an indicator-dilution technique for estimation of hepatic blood flow.
J. Lab. Clin. Med. 57, 661-670, 1961

96. SIMMONS, R. und R.J. SHEPARD:
Does indocyanine green obey Beer's law?
J. Appl. Physiol. 30, 502-507, 1971

97. SONG, C.W., J.G. RHEE und S.H.LEVITT:
Blood flow in normal tissues and tumors during hyperthermia.
J. nat. Cancer Inst. 64, 119-124, 1980

98. SPURR, G.B. und N.J. DWYER:
Hepatic blood flow and indocyanine green disappearance in hyperthermia and endogenous fever.
J. Appl. Physiol. 32, 362-368, 1972

99. STEKIEL, W.J., J.P. KAMPINE, E.F. BANASZAK und J.J. SMITH:
Hepatic clearance of indocyanine green in the dog.
Am. J. Physiol. 198, 881-885, 1960

100. STÖCKLE, W.:
Glucosteroidaler Metabolismus bei Hyperthermie. Untersuchungen im Überwärmungsbad.
Dissertation Frankfurt am Main 1983

101. STÖRKEL, S.:
Zur erythrozytären und leukozytären Reaktion bei einem standardisierten Überwärmungsbad.
Dissertation Frankfurt am Main 1976

102. STRANDELL, T., R. ERWALD, K.G. KULLING, P. LUNDBERGH, O. MARIONS und K.-L. WIECHEL:
Measurement of dual hepatic blood flow in awake patients.
J. Appl. Physiol. 35, 755-761, 1973

103. TIETZE, K.H.:
Balneotherapie bzw. Hydrotherapie in ihrer Wirkung auf Herz und Kreislauf.
Schriftenreihe der ärztlichen Fortbildung, Bd. VI: Physikalische Therapie und Balneologie. S. 86-93
VEB Verlag Volk und Gesunheit Berlin 1959

104. TRAKS, E. und S.M. SANCETTA:
The effects of "dry" heat on the circulation in man.
II. Splanchnic hemodynamics.
Am. Heart J. 57, 438-448, 1959

105. TRIPP, M.R., C.R. SWAYZE und I.J. FOX:
Indocyanine green.
In: BLOOMFIELD, D.A. (Hrsg.):
Dye curves. The theory and practice of indicator dilutions.
H.M. u. M. Medical and Scientific Publ.,
Aylesbury/Engl. 1974, S. 365-391

106. TYGSTRUP, N. und K. WINKLER:
Galactose blood clearance as a measure of hepatic blood flow.
Clin. Sci. 17, 1-9, 1958

107. WALDSTEIN, S.S. und R.A. ARCILLA:
Measurement of hepatic blood flow by clearance methods.
A review and a theoretical basis for a new non-catheterization method.
Amer. J. Digest. Dis. 3, 137-158, 1958

108. WEISS, Y.A., M.E. SAFAR, J.P. LEHNER, J.A. LEVENSON, A. SIMON und J.M. ALEXANDRE:
Propranolol clearance, an estimation of hepatic blood flow in man.
Br. J. clin. Pharmac. 5, 457-460, 1978

109. WHEELER, H.O., W.I. CRANSTON und J.I. MELTZER:
Hepatic uptake and biliary excretion of indocyanine green in the dog.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 99, 11-14, 1958

110. WIEGAND, B.D., S.G. KETTERER und E. RAPAPORT:
The use of indocyanine green for the evaluation of hepatic function and blood flow in man.
Amer. J. Digest. Dis. 5, 427-436, 1960

111. WILKINS, R.W., J.W. CULBERTSON und F.J. INGELFINGER:
The effect of splanchnic sympathectomy in hypertensive patients upon estimated hepatic blood flow in the upright as contrasted with the horizontal position.
J. Clin. Invest. 30, 312-317, 1951

112. WILLS, E.J., J.M. FINDLAY und J.P.A.McMANUS:
Effects of hyperthermia therapy on the liver.
II Morphological observations.
J. clin. Path. 29, 1-10, 1976

113. WINKLER, K. und N. TYGSTRUP:
Determination of hepatic blood flow in man by cardio green®.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 12, 353-356, 1960

114. WINKLER, K., L.BASS, S. KEIDING und N. TYGSTRUP:
The physiologic basis for clearance measurements in hepatology.
Scand. J. Gastroenterol. 14, 439-448, 1979

115. WITZLEB, E.:
Physikalische Wirkungen der Badekur.
In: AMELUNG,W. und A. EVERS (Hrsg.):
Handbuch der Bäder und Klimaheilkunde.
Schattauer, Stuttgart 1962, S. 186-217

116. ZUCKER, I.H. und J.P. GILMORE:
Contribution of peripheral pooling to the renal response to immersion in the dog.
J. Appl. Physiol. 45, 786-790, 1978

Lebenslauf

Name:	Sabine Susanne Utsch, geb. Zahn
Adresse:	Im Hermeshain 16, 6000 Frankfurt am Main 60
Geburtstag:	9. Mai 1958
Geburtsort:	Frankfurt am Main
Familienstand:	Eheschließung mit dem Dipl.-Kfm. Dr. Jürgen Utsch am 2. April 1982; Geburt einer Tochter am 1. Januar 1984
Eltern:	Dr. Richard Zahn, Biologe, und Grete Zahn, geb. Schirmacher
Schulbildung:	Grundschule vom 22.4.1965 bis 16.7.1968 in der Karl-von-Ibell-Schule in Frankfurt am Main; Gymnasium von September 1968 bis Juli 1974 in der Helene-Lange-Schule in Frankfurt am Main; August 1974 bis Dezember 1976 Besuch der Gymnasialen Oberstufe im Bildungs- und Kulturzentrum Höchst in Frankfurt am Main; 13. Dezember 1976 Allgemeine Hochschulreife
Studiengang:	1. April 1977 Immatrikulation für das Fach Humanmedizin an der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main; 20. März 1979 Ärztliche Vorprüfung; 20. März 1980 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung; 19. März 1982 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung; April 1982 bis März 1983 Praktisches Jahr im Städtischen Krankenhaus Höchst in Frankfurt am Main (Wahlfach: Neurologie); 8. April 1983 Ärztliche Prüfung; 13. April 1983 Erteilung der Approbation; Seit Wintersemester 1983/84 Promotionsstudium im Fach Humanmedizin
Berufliche Tätigkeit:	1. Mai 1983 bis 23. September 1983 Assistententätigkeit in Kassenarztpraxis; 26. September 1983 Eintragung in das Arztregister der Kassenärztlichen Vereinigung Hessen.

Sabine Utsch

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, daß ich die dem Fachbereich Humanmedizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel

DIE HEPATISCHE DURCHBLUTUNG BEI HYPERTHERMIE
UNTERSUCHUNGEN IM ÜBERWÄRMUNGSBAD

in der klinischen Abteilung für Physikalisch-Diätetische Therapie des Zentrums der Inneren Medizin (Leiter: Prof. Dr. med. K. Pirlet) unter der Leitung von Privatdozent Dr. med. M. Bühring ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Ich habe bisher an keiner in- und ausländischen Medizinischen Fakultät bzw. Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Frankfurt am Main, den 5. März 1984

Sabine Utsch